



DECLARATION

In the matter of an Application for Letters Patent by
SUNTORY LIMITED.,

I, Osamu KUSAMA, Patent Attorney, whose full post office address is 7th Floor, Iwata Bldg., 5-12, Iidabashi 4-chome, Chiyoda-ku, Tokyo 102-0072, Japan, do solemnly and sincerely declare as follows:

1. I am well acquainted with Japanese and English language.
2. The following is the true translation into English language of the Japanese patent application No. JP2000-112100 filled by SUNTORY LIMITED with the Receiving Office / The Japanese Patent Office on April 13, 2000 in respect of an Application for Letters Patent.

And I make this solemn declaration conscientiously believing the same to be true.

Declared at Tokyo, Japan
This 8th day of November, 2001.



Osamu KUSAMA
KUSAMA PATENT OFFICE

(Translation)

**PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT**

5

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this office.

Date of Application: April 13, 2000

10

Application Number: Patent Application No. 2000-112100

Applicant(s): SUNTORY LIMITED

15

March 23, 2001

20

Kozo OIKAWA
Commissioner, Patent Office

25

Application Certified No.: Appln. Cert. Pat. 2001-3023042

[Name of Document] Application for Patent
[Reference No.] SN182
[Addresses] To Commissioner of the Patent Office
[Inventor]
5 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] TAKEMOTO, Naohiro
[Inventor]
10 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] ANNOURA, Hirokazu
[Inventor]
15 [Address] 1-1-1, Wakayamadai, Shimamoto-cho,
Mishima-gun, Osaka, c/o SUNTORY LIMITED
Institute for Bio-Pharma Tech Research
[Name] MURAYAMA, Nobuhito
[Applicant for the Patent]
20 [Identification No.] 000001904
[Name] SUNTORY LIMITED
[Representative]
[Identification No.] 100083301
[Patent Attorney]
25 [Name] Osamu Kusama
[Charge]
[Account Number] 053958
[Total Amount] ¥21,000
[List of the Documents]
30 [Item] Specification 1
[Item] Figure 1
[Item] Abstract 1

[General Power of Attorney No.] 9717858
[Proof] requested

[Name of the Document]

DESCRIPTION

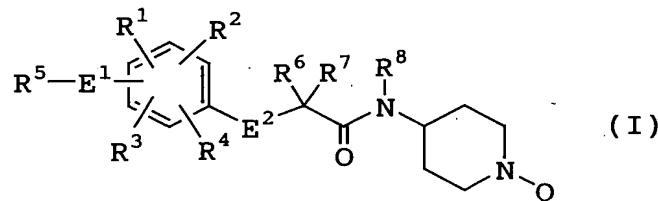
[Name of the Invention]

MINOPHENOXYACETAMIDE DERIVATIVES AND
PHARMACEUTICAL COMPOSITION CONTAINING THEREOF

[Claims]

5 [Claim 1] An aminophenoxyacetamide derivative represented by the following formula (I):

[Formula 1]



wherein:

10 R^1 , R^2 , R^3 and R^4 are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; hydroxy group; alkoxy group; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

15 R^5 , R^6 , R^7 and R^8 are, independent from each other, hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

20 E^1 is oxygen atom; sulfur atom; or group $-\text{NR}^9-$ (in which, R^9 is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted);

25 E^2 is oxygen atom; sulfur atom; or group $-\text{NR}^{10}-$ (in which, R^{10} is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted);

Q is aryl group which may be substituted;

(provided that both E¹ and E² do not represent oxygen atom or sulfur atom at the same time);
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[Claim 2] The aminophenoxyacetamide derivative of
5 formula (I) claimed in claim 1, wherein,

R¹, R², R³ and R⁴ all are methyl group;

when E¹ is oxygen atom; E² is the group -NR⁹- (in which, R⁹ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted); or when E¹ is group -NR¹⁰- (in which, R¹⁰ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted); E² is oxygen atom;

15 R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are, independent from each other, hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

Q is group -(CH₂)_n-X-Y-Q' (in which, n is integer 0 to 5; X and Y are, independent from each other, connecting bond, alkylene group which may be substituted by hydroxyl group, cycloalkylene group, alkenylene group which may be substituted by lower alkyl group, group -NHCO- or group -CONH-; Q' is phenyl group which may be substituted, phenoxy group which may be substituted, benzoyl group which maybe substituted, pyridyl group which may be substituted, quinolyl group which may be substituted, isoquinolyl group which may be substituted; benzothiazole group which may be substituted; or benzimidazole group which may be substituted; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[Claim 3] The aminophenoxyacetamide derivative of
30 formula (I) claimed in claim 1, wherein,

R¹, R², R³ and R⁴ are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; alkoxy group; or alkyl group which

may be substituted;

R⁵ is hydrogen atom; or alkyl group which may be substituted;

E¹ is -NH-;

5 E² is oxygen atom;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[Claim 4] The aminophenoxyacetamide derivative of formula (I) claimed in claim 1, wherein,

10 R¹, R², R³ and R⁴ are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; alkoxy group; or alkyl group which may be substituted;

R⁵ is hydrogen atom; or alkyl group which may be substituted;

E¹ and E² are -NH-;

15 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[Claim 5] The aminophenoxyacetamide derivative of formula (I) claimed in claim 2, wherein,

R⁵ is hydrogen atom; or alkyl group which may be substituted;

20 E¹ is -NH-;

E² is oxygen atom;

when X is connecting bond, Y is -CONH-; or when X is -CONH-, Y is connecting bond;

Q is phenyl group which may be substituted;

25 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[Claim 6] The aminophenoxyacetamide derivative of formula (I) claimed in claim 2, wherein,

R⁵ is hydrogen atom; or alkyl group which may be substituted;

30 E¹ is -NH-;

E² is oxygen atom;

X and Y are, independent from each other, connecting

bounds; or alkylene group which may be substituted by hydroxyl group;

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

[Claim 7] Medicament containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 1, as an active ingredient.

[Claim 8] Medicament containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 2, as an active ingredient.

[Claim 9] Medicament containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, as an active ingredient.

[Claim 10] Medicament containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 5 or 6, as an active ingredient.

[Claim 11] Calbindin-D-28Kd, which is Ca^{2+} -binding proteins, induction agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 1, as an active ingredient.

[Claim 12] Calbindin-D-28Kd, which is Ca^{2+} -binding proteins, induction agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 2, as an active ingredient.

[Claim 13] Calbindin-D-28Kd, which is Ca^{2+} -binding proteins, induction agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, as an active ingredient.

[Claim 14] Calbindin-D-28Kd, which is Ca^{2+} -binding

proteins, induction agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 5 or 6, as an active ingredient.

[Claim 15] A cerebral functional and organic function improving or therapeutic agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 1, as an active ingredient.

[Claim 16] A cerebral functional and organic function improving or therapeutic agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 2, as an active ingredient.

[Claim 17] A cerebral functional and organic function improving or therapeutic agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 3 or 4, as an active ingredient.

[Claim 18] A cerebral functional and organic function improving or therapeutic agent containing aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 5 or 6, as an active ingredient.

[Claim 19] Medicament for treating or improving of cerebral functional disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, which contains aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 1, as an active ingredient.

[Claim 20] Medicament for treating or improving of cerebral functional disorders due to various ischemic disorders

such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, which contains aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof represented by the formula (I) claimed in claim 2, as an active ingredient.

5 [Claim 21] Medicament for treating or improving of cerebral functional disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis, which contains aminophenoxyacetamide derivative or a 10 pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 3 or 15 4, as an active ingredient.

10 [Claim 22] Medicament for treating or improving of cerebral functional disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral 20 sclerosis, which contains aminophenoxyacetamide derivative or a pharmaceutically acceptable salt thereof according to claim 5 or 25 6, as an active ingredient.

20 [Claim 23] A method for selecting neuroprotective compound, in which said method is evaluating the activation of receptor of various kinds of physiological active substances and the phosphorylation of FGF receptor, due to the introduction of 30 the calbindin-D-28Kd.

30 [Claim 24] The method for selecting neuroprotective compound according to claim 23, in which said method is

evaluating the autophosphorylation of FGF receptor.

[Claim 25] The method for selecting neuroprotective compound according to claim 23, wherein said method is performed by combining all the Test 1 to 4, by combining Test 1 and 2, by 5 combining Test 1, 2 and 3, or by combining Test 1, 3, and 4, respectively, as following;

Test 1: Evaluation for cytoprotective effect of the compound against glutamate induced cell death,

Test 2: Evaluation for antagonism against cell death by treatment 10 of inhibitors for FGF receptor, neurotrophin-3 (NT-3)

receptor, neurotrophin-4/5 (NT-4/5) receptor, brain-derived neurotrophic factor (BDNF) receptor, insulin-like growth factor-I/II (IGF-I/II) receptor, nerve growth factor (NGF) receptor, platelet-derived growth factor (PDGF) receptor, estrogen receptor, and for antagonism 15 against autophosphorylation of FGF receptor by treatment of MTA [5-deoxy-5-methyl-thioadenosine], to determine the cytoprotective effect is whether neuroprotective effect through phosphorylation of receptors of various physiologically active substances and FGF receptor,

Test 3: Evaluation for Calbindin-D-28Kd inducing effect of the compound, and,

Test 4: Evaluation for cytoprotective inhibiting effect of the compound by antisense oligonucleotide of Calbindin-D-28Kd.

[Claim 26] Neuroprotevive compounds selected by the 25 method according to any one of claims 23 to 25.

[Claim 27] Medicament containing neuroprotective compounds according to claim 26.

[Claim 28] The medicament according to claim 27 for 30 treating or improving of cerebral functional disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well

as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis.

5 【Disclosure of the invention】

【0001】

【Technical field】

The present invention relates to cerebral functional or organic disorder improving and treating agents containing aminophenoxyacetamide derivatives and pharmaceutically acceptable salt thereof having neuroprotective effect by introducing calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins, as an active ingredient, and to the methods for selecting these aminophenoxyacetamide derivatives. More specifically, the present invention relates to therapeutic and improving agents for 10 cerebral function due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis. Furthermore, the present invention relates to therapeutic and improving agents for cerebral organic disorder such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, 15 Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. 20

【0002】

【Background Art】

It is considered that the progressive delayed type cell death, observed in cerebral injury and cerebrovascular disease 25 such as intracerebral hemorrhage, transient cerebral ischemia, and cerebral infarction, is mainly caused by increased concentration of the intracellular Ca^{2+} due to various factors related to signal transductions. Such factors related to signal 30 transduction include, for example, the activation of glutamic acid receptor by over releasing glutamic acid which is excitability transfer factor, the activation of ion channel, and

the induction of active oxygen/free radicals. [F. B. Meyer, Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddeke et al., Trends Pharmacol. Sci., 10, 397 (1989); J. M. McCall et al., Ann. Rep. Med. Chem., 27, 31 (1992)].

5 【0003】

From these points of view, medicaments for preventing or suppressing the death of neurocyte, such as antagonists for glutamic acid receptor, calcium antagonists, antioxidants and so on have been developed. However, these clinically used
10 medicaments suppress only few pathways related to increase of the cellular Ca^{2+} concentration, and are not sufficient for preventing or suppressing the death of neurocyte.

【0004】

On the contrary, calbindin-D-28Kd is induced by activation
15 of many physiologically active substance's receptors such as FGF receptor, NT-3 receptor, NT-4/5, BDNF receptor, IGF-I/II receptor, NGF receptor, PDGF receptor, estrogen receptor and so on, and as well as by activation of bFGF receptor, which is one of nerve growth factor receptors [C. V.- Abejon et el., Neuron, 15, 105
20 (1995); A. Silva et al., Brain Res. Bull., 1, 35 (2000)]. And calbindin-D-28kd, one of Ca^{2+} -binding proteins and mainly distributed in friable site of central nervous ischemic disease, possesses buffer action against the increase of cytotoxic cellular Ca^{2+} concentration. [A. M. Lacopino et al.,
25 Neurodegeneration, 3, 1 (1994); M. P. Mattson et al., Neuron, 6, 41 (1991)]

【0005】

Accordingly, it is expected to achieve sufficient neuroprotective effects against the increase of cellular Ca^{2+} concentration caused by any kinds of pathways if cabindin-D-28Kd, one of the Ca^{2+} -binding proteins per se, can be supplied in a living body. That is, it is expected that medicaments containing

cabindin-D-28Kd would be effective therapeutic and improving agents against cerebral functional and organic disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis. It is 5 also expected to be effective against cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, amyotrophic lateral sclerosis and so on.

【0006】

10 However, because cabindin-D-28Kd is unstable high molecular protein having 28 Kd (kilo dalton) of molecular weight, it is difficult to be administered directly into central nervous site of a living body in view of pharmacological standpoint.

【0007】

15 On the other hand, the lower molecular compounds having effect on introduction of the calbindin-D-28Kd can be easily prepared into the various kinds of pharmaceutical compositions by the conventional technique. Therefore, these lower molecular compounds introduce the calbindin-D-28Kd after easily 20 administered into a body, and possess buffer action against the increase of the cellular Ca^{2+} concentration. That is, these lower compounds can be effective compounds for improving and treating cerebral functional and organic disorders.

【0008】

25 【The problem to be solved in the Invention】

Under these circumstances, the purpose of the present invention is to select and to provide the lower molecular compounds having neuroprotective effect by introducing the calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins, thorough 30 phosphorylation of receptors of various physiologically active substances, as well as low toxicity in suitable preparations of pharmaceutical compositions such as intravenous injectable

solution.

[0009]

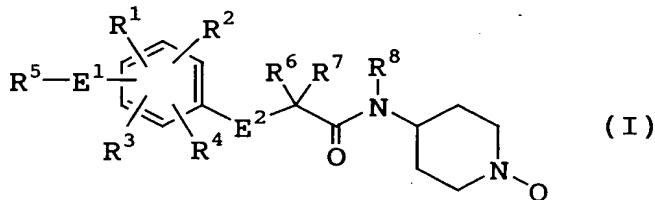
The further purpose of the present invention is to provide the therapeutic and improving agents against cerebral functional disorders due to various ischemic disorders such as cerebral infarction, intracerebral hemorrhage and cerebral arteriosclerosis, as well as cerebral organic disorders such as senile dementia, cerebral injury, cerebral operation, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis.

[0010]

[Means to solve the problem]

As one aspect of the present invention, it is provided aminophenoxyacetamide derivatives represented by the following formula (I):

[Formula 2]



[0011]

wherein,

R¹, R², R³ and R⁴ are, independent from each other, 20 hydrogen atom; halogen atom; hydroxy group; alkoxy group; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are, independent from each other, 25 hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

E¹ is oxygen atom; sulfur atom or group -NR⁹ (in which, R⁹ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl

group which may be substituted or aralkyl group which may be substituted);

E² is oxygen atom; sulfur atom or group -NR¹⁰ (in which, R¹⁰ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted or aralkyl group which may be substituted);

Q is aryl group which may be substituted;

(provided that both E¹ and E² do not represent oxygen atom nor sulfur atom at the same time);

or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【0012】

Furthermore, the present invention provides the aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I), in which;

R¹, R², R³ and R⁴ all are methyl group;

when E¹ is oxygen atom; E² is the group -NR⁹ (in which, R⁹ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted or aralkyl group which may be substituted); or when E¹ is group -NR¹⁰ (in which, R¹⁰ is hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted); E² is oxygen atom;

R⁵, R⁶, R⁷ and R⁸ are, independent from each other, hydrogen atom; alkyl group which may be substituted; aryl group which may be substituted; or aralkyl group which may be substituted;

Q is group -(CH₂)_n-X-Y-Q' (in which, n is integer 0 to 5; X and Y are, independent from each other, connecting bond, alkylene group which may be substituted by hydroxyl group, cycloalkylene group, alkenylene group which may be substituted by lower alkyl group, group -NHCO- or group -CONH-; Q' is phenyl group which may be substituted, phenoxy group which may be substituted, benzoyl group which maybe substituted, pyridyl group which may be

substituted, quinolyl group which may be substituted, isoquinolyl group which may be substituted; benzothiazole group which may be substituted or benzimidazole group which may be substituted; or pharmaceutically acceptable salts thereof.

5 【0013】

More specifically, the following compound groups (1) to (4) are the specific embodiments of the aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) of the present invention having the excellent effect.

10 【0014】

(1) The aminophenoxyacetamide derivatives claimed in claim 1, wherein;

R¹, R², R³ and R⁴ are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; alkoxy group or alkyl group which may be substituted;

R⁵ is hydrogen atom or alkyl group which may be substituted;

E¹ is -NH-;

E² is oxygen atom;

20 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【0015】

(2) The aminophenoxyacetamide derivatives claimed in claim 1, wherein;

R¹, R², R³ and R⁴ are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; alkoxy group or alkyl group which may be substituted;

R⁵ is hydrogen atom or alkyl group which may be substituted;

E¹ and E² are -NH-;

30 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【0016】

(3) The aminophenoxyacetamide derivatives claimed in claim 2,

wherein;

R⁵ is hydrogen atom or alkyl group which may be substituted;

E¹ is -NH-;

5 E² is oxygen atom;

when X is connecting bond, Y is -CONH-; or when X is -CONH-, Y is connecting bond;

Q is phenyl group which may be substituted;
or pharmaceutically acceptable salts thereof.

10 【0017】

(4) The aminophenoxyacetamide derivatives claimed in claim 2,
wherein;

R⁵ is hydrogen atom or alkyl group which may be substituted;

15 E¹ is -NH-;

E² is oxygen atom;

X and Y are, independent from each other, connecting
bounds or alkylene group which may be substituted by hydroxyl
group;

20 or pharmaceutically acceptable salts thereof.

【0018】

According to the present inventor's investigations, it is confirmed that the aminophenoxyacetamide derivatives represented by the formula (I) effectively induced the calbindin-D-28Kd in 25 low concentration and possessed excellent neuroprotective effect.

【0019】

Further, these compounds are also confirmed to have high safety margin, and are suitable for preparation of various kinds of pharmaceutical compositions.

30 【0020】

Therefore, as still a further embodiment, the present invention provides an improving and therapeutic agent for the

cerebral functional and organic disorders containing aminophenoxyacetamide derivatives represented by the formula (I) or pharmaceutically acceptable salt thereof, as an active ingredient.

5 【0021】

As further embodiment, the present invention provides effective and simple method of selecting (screening) lower molecular compound having effect on induction of the calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins.

10 【0022】

The method of selecting low molecular compound is composed by several evaluation tests mentioned below;

(1) Evaluation test to compare the cytoprotective effect of the test compounds against glutamate induced cell death in the case of administrating the test compounds before to the case adding the glutamate simultaneously for inducing the cell injury.

(2) The test to confirm that the aforementioned cytoprotective effect is whether neuroprotective effect through phosphorylation of receptors of various physiologically active substances or not. These tests are conducted by the antagonist test suing the inhibitor of FGF receptor, NT-3 receptor, NT-4/5 receptor, BDNF receptor, IGF-I/II receptor, NGF receptor, PDGF receptor, estrogen receptor, or MTA (5-Deoxy-5-Methylthioadenosine), which specifically inhibits self phosphorylation of FGF receptor.

(3) Evaluation test of calbindin-D-28Kd inducing effect.

(4) Evaluation for cytoprotective inhibiting effect by antisense oligonucleotide of calbindin-D-28Kd.

【0023】

By the above stated evaluation tests, the following

compounds can be selected. That is;

Evaluation test (1):

This test is to evaluate whether the test compounds have cytoprotective effect against glutamate induced cell death, by 5 administrating such testing compounds before or simultaneously along with the glutamate to induce the cell injury.

If the test compound shows greater cytoprotective effect against cell death induced by glutamate administration by pre-treatment than by simultaneously treatment, the compound may 10 possess effect of inducing protein like substance, which shows cytoprotective effect. Therefore, the compound possessing cytoprotective effect based on inducing protein like substance, including calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins, is selected by this evaluation test.

15 【0024】

Evaluation test (2):

In the case where cytoprotective effect disappears by administration of inhibitors to FGF receptor, NT-3 receptor, NT-4/5 receptor, BDNF receptor, IGF-I/II receptor, NGF receptor, 20 PDGF receptor and estrogen receptor, then it is confirmed that such cytoprotective effect is caused by activation of these receptors. Furthermore, in the living cell, MTA (5-Deoxy-5-Methylthioadenosine) specifically inhibits autophosphorylation of 25 FGF receptor. Disappearance of neuroprotective effect by the treatment with MTA confirms that such neuroprotective effect involves phosphorylation of FGF receptor. Therefore, this evaluation test would select the compound which neuroprotective effect is expressed by activation of receptors of various physiologically active substances and through phosphorylation of 30 FGF receptor.

【0025】

Evaluation test (3):

The compound having effect of inducing calbindin-D-28Kd would be selected by this evaluation test.

【0026】

Evaluation test (4):

5 It is necessary to produce the protective protein for the signal transfer action of cells through the phosphorylation of receptors of various physiologically active substances for the cytoprotective effect of the compounds, and the calbindin-D-28Kd is one of that protective proteins. Therefore, with this
10 evaluation test, the compound which makes neuroprotective effect disappear under blocking of calbindin-D-28Kd production by using calbindin-D-28Kd antisense is selected. That is, the compound having cytoprotective effect by producing calbindin-D-28Kd is selected.

15 **【0027】**

The present invention provides effective and simple selecting method of lower molecular compounds based on calbindin-D-28Kd production increasing effect, by using all of the evaluation tests, or using the combination of evaluation tests
20 (1) and (2), evaluation tests (1), (2) and (3), evaluation tests (1) and (3) or evaluation tests (1), (3) and (4).

【0028】

Figure 1 shows the flow chart of the selecting methods of the present invention for understanding the overview of selecting
25 method of lower molecular compound possessing neuroprotective effect based on production increasing effect of calbindin-D-28Kd by combining aforementioned evaluation tests.

【0029】

In accordance with the selecting methods of the present
30 invention, the compounds specifically described in the description of the present invention is selected as lower molecular compound possessing production increasing effect of

calbindin-D-28kd, one of Ca^{2+} -binding protein. However, these selecting methods can be applied to selecting various compounds possessing neuroprotective effect based on activation of physiologically active substance's receptor and calbindin-D-28kd production increasing effect involving autophosphorylation of FGF receptor, and are not limited to the selection of the compounds described in this specification.

5 【0030】

10 【BEST MODE FOR CARRYING OUT THE INVENTION】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the present invention are further described by the following embodiments.

15 【0031】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the present invention include aminophenoxyacetamides, aminoanilinoacetamides, aminothiophenoxyacetamides, oxyanilinoacetamides and thioanilino-acetamides. Therefore, "aminophenoxyacetamide derivatives" in this specification include all the derivatives stated above as long as not stated otherwise.

20 【0032】

In the aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) provided by the present invention with reference to various substitution group of R^1 to R^{10} , "halogen atom" includes fluorine atom, chlorine atom and bromine atom.

25 【0033】

The term "alkoxy group" stands for a straight-chained or branched-chained C_1-C_5 alkoxy group, and may include, for example, methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, sec-butoxy, tert-butoxy and the like.

30 【0034】

The term "alkyl group which may be substituted" stands for a straight-chained or branched-chained C_1-C_5 alkyl group which may be halogen-substituted, and may include, for example, methyl,

ethyl, propyl, trifluoromethyl group, and the like.

【0035】

The "aryl", a part of the term "aryl group which may be substituted", stands for C₄-C₁₄ aryl group containing at least one hetero atom(s) such as nitrogen and oxygen atom(s). Examples of the preferred aryl group include phenyl, pyridyl and naphthyl. The suitable substituents of said aryl group include halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom and bromine atom; hydroxy group; a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkoxy group having 1 to 5 carbon atoms such as methoxy group and ethoxy group; and a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group which can be substituted by halogen atom such as methyl, ethyl and trifluoromethyl.

【0036】

The "aralkyl", a part of the term "aralkyl group which may be substituted", stands for C₅-C₁₂ aralkyl group containing at least one hetero ring atom(s) such as nitrogen and oxygen atom(s). The examples include benzyl, phenethyl, pyridylmethyl, and pyridylethyl.

【0037】

The suitable substituents of said aralkyl group include halogen atoms such as fluorine atom, chlorine atom and bromine atom; hydroxy group; a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkoxy group such as methoxy group and ethoxy group; and a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group which can be substituted by halogen atom such as methyl, ethyl and trifluoromethyl.

【0038】

The "aryl", a part of the term "aryl group which may be substituted" represented as "Q", stands for C₄-C₁₄ aryl group which may contain at least one hetero atom(s) such as nitrogen and oxygen atom(s). The examples include phenyl, pyridyl and

naphthyl. The suitable substituents of said aryl group include halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom and bromine atom; hydroxy group; a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkoxy group having 1 to 5 carbon atoms such as methoxy group and 5 ethoxy group; and a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group which can be substituted by halogen atom such as methyl, ethyl and trifluoromethyl.

【0039】

Furthermore, these substituents may also include a 10 straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group which may be substituted by halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom and bromine atom.

【0040】

The "alkylene", a part of the term "alkylene group which 15 may be substituted by hydroxyl group", refers to the substituents "X" and "Y", and preferably represents a straight-chained or branched-chained C₁-C₆ alkylene group such as methylene, methylmethylen, ethylene, trimethylene, tetramethylene, cyclopropylmethylene and the like.

【0041】

The term "cycloalkylene" preferably stands for C₃-C₆ cycloalkylene and may include 1,1-cyclopropylene, 1,2-cyclopropylene, 1,1-cyclobutylene, 1,1-cyclopentylene, 1,1-cyclohexylene and the like. Among them, 1,1-cyclopropylene and 1,2-25 cyclopropylene are more preferable.

【0042】

The "alkenylene", a part of the term "alkenylene group which may be substituted by lower alkyl group", may include C₂-C₄ alkenylene such as vinylene, and butadiene, and vinylene is 30 preferably used. The lower alkyl group, which is substituent of alkenylene group, may be methyl, ethyl, propyl, isopropyl and the like.

【0043】

The term "connected bond" with reference to "X" and "Y" means direct bond. Therefore, if "X" and/or "Y" are connected bond, two adjacent substituents of "X" and/or "Y" are connected directly, and these substituents do not exist as "X" and/or "Y".

【0044】

The suitable substituents represented as "Q'" for "phenyl group which may be substituted", "phenoxy group which may be substituted", "benzoyl group which may be substituted", "pyridyl group which may be substituted", "quinolyl group which may be substituted", "isoquinolyl group which may be substituted", "benzothiazole group which may be substituted" and "benzimidazolyl group which may be substituted", may include halogen atom such as fluorine atom, chlorine atom and bromine atom; hydroxy group; a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkoxy group such as methoxy, ethoxy group and so on. Furthermore, these substituents may also include a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group which may be substituted by halogen atom such as methyl, ethyl, trifluoromethyl and the like.

【0045】

It is understood that when the aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) of the present invention exist in the isomer forms, each isomers *per se*, as well as the isomeric mixture, shall be included in the compounds of the present invention.

【0046】

Namely, the structural isomers may exist due to the substituents on the benzene ring. Furthermore, optical isomers may exist due to the asymmetric carbon atom of the hydroxy substituted "X" or "Y" of alkylene group. These isomers shall be included within the scope of the compounds of the present invention.

【0047】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) include the compounds (Ia), (Ib) (Ic) and (Id) obtained by the synthetic process mentioned latter. For example, these compounds 5 may be prepared by the following.

【0048】

The compound (IV), obtained by the reaction of the compound (II) with the ester derivative (III), is hydrolyzed to convert into the carboxylic acid derivative (V). Furthermore, the 10 compound (VIII) is obtained by the reaction of the amine derivative (VI) with the compound (VII), and the protecting group of the compound (VIII) is removed to obtain the amine derivative (IX). Then, the obtained compound (V) is converted into amide compound (VII) by the condensation reaction with the compound 15 (IX). Further, the protecting group in the compound (IX) thus obtained is removed to obtain compound (Ia), the compound of formula (I) in the Claim 1 of the present invention (Process 1).

【0049】

The compound (Ib), the aminophenoxyacetamide derivative of 20 formula (I) in the Claim 2 of the present invention, can be obtained by the following. The amide compound (XII) is obtained by condensation reaction of the carboxylic acid derivative (V'), which is obtained in the Process 1, with compound (XI), and the protecting group of the resultant was removed (Process 2).

【0050】

The compound (Ib), obtained in the Process 2, can be converted to the compound (Ic) by the reaction with the compound (XIII) (Process 3).

【0051】

Furthermore, the compound (Id) can be obtained by reacting 30 the compound (Ib) with the compound (XIV) (Process 4).

Each process will be further illustrated by the following

reaction scheme.

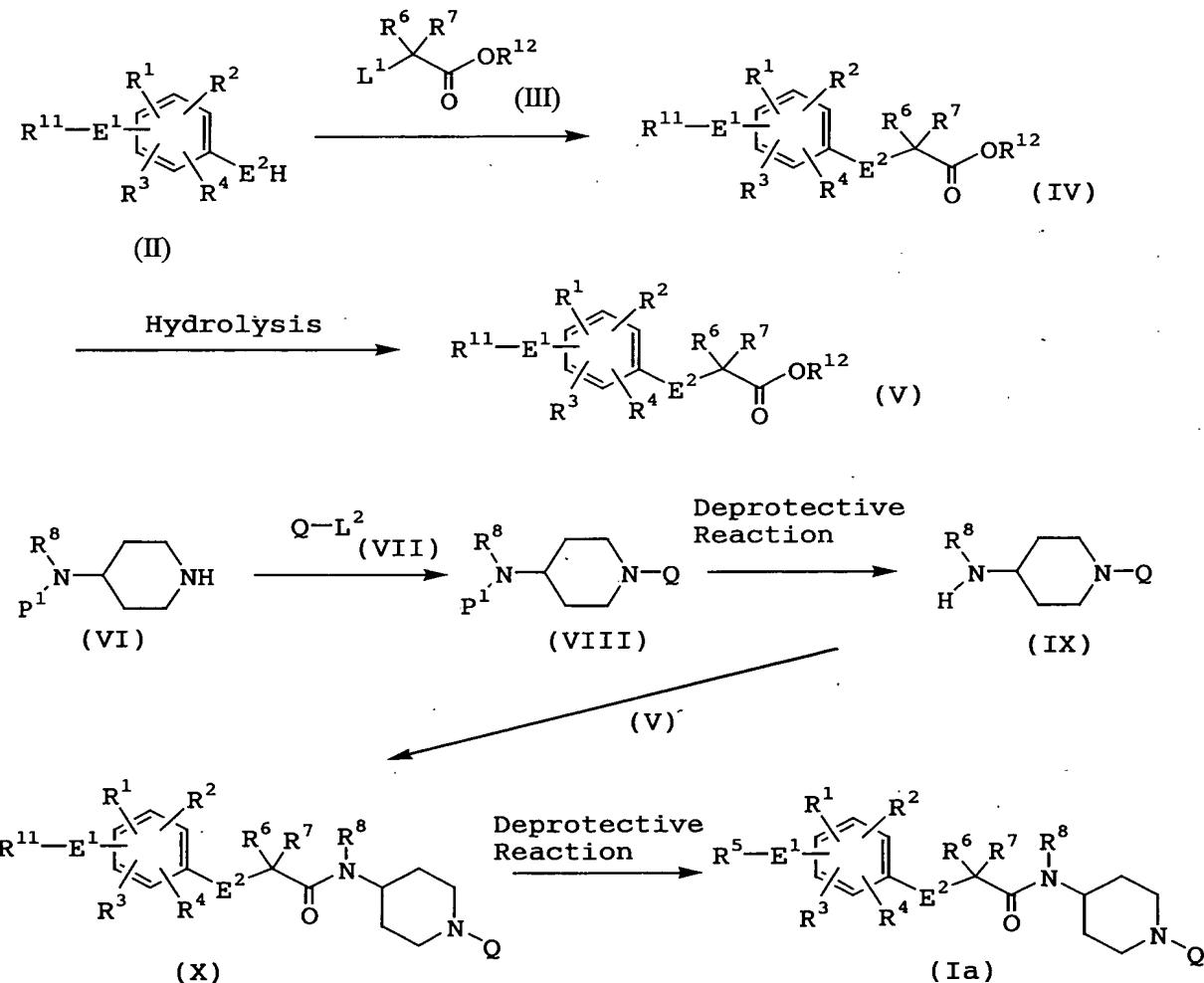
【0052】

Process 1:

According to this process 1, the compound (Ia) can be
5 obtained from the known starting compound (II).

【0053】

【Formula 3】



【0054】

10 wherein, R¹ to R⁸, E¹ and E² have the same definitions as above; Q has the same meaning as defined in claim 1; and R¹¹ is alkyl group which may be substituted, aryl group which may be substituted; aralkyl group which may be substituted; tert-butoxycarbonyl

group; ethoxycarbonyl group; acetyl group; benzyloxycarbonyl group; p-methoxybenzyloxycarbonyl group; R¹² is a straight-chained or branched-chained C₁-C₅ alkyl group; L¹ is leaving group which can easily be replaced with amino, hydroxy and mercapto group; L² is leaving group which can be easily replaced with amino, and boric acid; P¹ is tert-butoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, acetyl group, benzyloxycarbonyl group, p-methoxybenzyloxycarbonyl group, benzyl group or trifluoroacetyl group.

【0055】

10 in the first step, the compound (II) is reacted with ester compound (III) to derive the compound (IV).

【0056】

Namely, for the first step, the compound (II) is reacted with 1.0 to 1.5 mole equivalent of ester compound (III) in the 15 inert solvent such as benzene, toluene, tetrahydrofuran, dioxane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile, acetone, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, tert-butyl alcohol, ethylene glycol, diethyl ether and the like, and if necessary in the presence of the base such as triethylamine, 20 diisopropylethylamine, pyridine and the like, or an inorganic base such as sodium, sodium hydride, potassium, potassium hydride, sodium methoxide, potassium, tert-butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate, cesium fluoride, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and the like, under stirring 25 at -20° C to 150° C, preferably at 0° C to 100° C.

【0057】

These organic base and inorganic base may be used in combination, and sodium iodide, potassium iodide or tetrabutylammonium iodide can be added in the reaction mixture.

30 【0058】

The substituent "L¹" in the ester derivative (III) may be the leaving group which can easily be replaced with amino,

hydroxy or mercapto group, and examples include halogen atom such as chlorine atom, bromine atom, iodide atom; alkylsulfonyloxy group such as methanesulfonyloxy group; arylsulfonyloxy group such as p-toluenesulfonyloxy group, 3-nitrobenzenesulfonyloxy group and the like.

【0059】

The compound (II) and compound (III) to be used in this reaction can be commercially available and known compounds, or can be easily prepared from known compounds by using common methods.

【0060】

Examples of the compound (II) include 4-(tert-butoxycarbonylamino)phenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenol, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetra-15 methylphenol, 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2,4,5,6-tetra-methylphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,5-trimethylphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2-chloro-3,5,6-trimethylphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-20 2,5-dimethylphenol, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4,6-dimethylphenol, 5-(tert-butoxycarbonyl-amino)-2-methoxyphenol, 5-(tert-butoxycarbonylamino)-4-chloro-2-methoxyphenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,6-dichlorophenol, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,4,6-tetramethylaniline, 4-methoxy-2-methylaniline, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,5-dimethylaniline, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylaniline, 3-(tert-butoxycarbonylamino)-2,4,6-trimethylaniline, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4,5-dimethylaniline, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,5-dichloroaniline, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,6-dichloroaniline, 2-(tert-butoxycarbonylamino)-4,5-dichloroaniline, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2-methoxy-5-methylaniline, 4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,5-dimethoxyaniline, 4-(benzyloxycarbonylamino)phenol, 4-(benzyl-

oxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenol, 2-(benzyloxy-
carbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylphenol, 3-(benzyloxycarbony-
lamino)-2,4,5,6-tetramethylphenol, 4-(benzyloxycarbonylamino)-
2,3,5-trimethylphenol, 4-(benzyloxycarbonylamino)-2-chloro-3,5,6-
5 trimethylphenol, 4-(benzyloxycarbonylamino)-2,3,6-trimethylphenol,
4-(benzyloxycarbonylamino)-2,3-dimethylphenol, 4-(benzyloxy-
carbonylamino)-2,5-dimethylphenol, 2-(benzyloxycarbonylamino)-
4,6-dimethylphenol, 5-(benzyloxycarbonylamino)-2-methoxyphenol,
5-(benzyloxycarbonylamino)-4-chloro-2-methoxyphenol, 4-(benzyl-
10 oxycarbonylamino)-2,6-dichlorophenol, 4-(benzyloxycarbonylamino)-
2,3,4,6-tetramethylaniline, 4-methoxy-2-methylaniline, 4-
(benzyloxycarbonylamino)-2,5-dimethylaniline, 2-(benzyloxy-
carbonylamino)-4,5-dimethylaniline, 3-(benzyloxycarbonylamino)-
2,4,6-trimethylaniline, 2-(benzyloxycarbonylamino)-4,5-dimethy-
15 laniline, 4-(benzyloxycarbonylamino)-2,5-dichloroaniline, 4-
(benzyloxycarbonylamino)-2,6-dichloroaniline, 2-(benzyloxy-
carbonylamino)-4,5-dichloroaniline, 4-(benzyloxycarbonylamino)-2-
methoxy-5-methylaniline, 4-(benzyloxycarbonylamino)-2,5-
dimethoxyaniline and so on.

20 【0061】

The ester compound of the formula (III) includes, for example, ethyl bromoacetate, ethyl 2-bromopropionate, ethyl 2-bromo-2-methylpropionate, and so on.

【0062】

25 Then, the obtained compound (IV) is hydrogenated to convert into carboxylic acid derivative (V) by the common methods.

【0063】

The compound (IX) to be used for the condensation reaction with the above-obtained carboxylic acid derivative (V) can be 30 obtained by the following manner.

【0064】

In the first step, the amine derivative (VI) is conducted

by the condensation reaction with the compound (VII) to obtain the compound (VIII).

【0065】

Namely, for the first step, the amine derivative (VI) is conducted by the condensation reaction with the compound (VII) in the inert solvent such as benzene, toluene, xylene, diethylaniline, tetrahydrofuran, diethylether, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, dichloromethane, chloroform, methanol, ethanol, propane-2-ol, butyl alcohol and the like, and if necessary in the presence of the base such as triethylamine, diisopropylamine, and the like, or an inorganic base such as sodium hydride, potassium hydride, sodium tert-butoxide, potassium, tert-butoxide, sodium ethoxide, sodium carbonate, sodium bicarbonate, cesium carbonate and the like, under stirring at the room temperature to 180°C, to obtain the compound (VIII).

【0066】

The reaction of the amine compound (VI) with the compound (VII) can also be conducted in the inert solvent such as benzene, toluene, xylene and diethylaniline, and in the presence of palladium catalyst such as tris(dibenzylideneacetone)dipalladium, diacetoxypalladium, palladium chloride and the like, phosphine coordination compound such as tir-n-butylphosphine, tir-tert-butylphosphine, tri-o-tolylphosphine, BINAP and the like, and the base such as sodium tert-butoxide and cesium carbonate under stirring at 50°C to 150°C.

【0067】

Furthermore, the reaction of the compound (VII), in which the substitute "L²" is boric acid residue, with the amine compound (VI) can be conducted in the inert solvent, and in the presence of the base and 1.0 to 2.0 mole equivalent of copper acetate (CuOAc₂), under stirring at the room temperature to 100°C [D. M. T. Chan et al., Tetrahedron Letters, 39, 2933 (1998)]. The inert

solvent to be used in this reaction may be dichloromethane, chloroform and the like, and the base may be triethylamine, pyridine and the like.

【0068】

5 The compound (VI) to be used for the reaction with the compound (VII) is known compound [cf. R. H. Mach et al., J. Med. Chem., 36, 3707 (1993)], or can be easily prepared by the methods described in EP 0184257 A1 [R. A. Stokbroekx, et al.].

【0069】

10 Then, the protecting group at nitrogen atom of the compound (VIII) thus obtained is removed to obtain the amine derivative (IX).

【0070】

This reaction may vary depend on the protecting group on
15 the nitrogen atom of the compound (VIII). For example, the compound (VIII) is treated with acids such as acetic acid, trifluoroacetic acid, methanesulfonic acid, trifluoromethane-sulfonic acid, hydrochloric acid, sulfuric acid, or nitric acid in an inert solvent such as benzene, toluene, acetonitrile,
20 tetrahydrofuran, dioxane, dichloromethane, chloroform, carbon tetrachloride, water, methanol, ethanol, and the like.

【0071】

Furthermore, the removal of the protecting group may also be carried out by hydrogenolysis of the compound (VIII) using
25 hydrogen under 1 to 5 atmospheric pressure, in the presence of a catalyst such as palladium-carbon, palladium hydroxide, platinum, or platinum oxide, in an inert solvent such as methanol, ethanol, isopropyl alcohol, ethyl acetate or acetic acid.

【0072】

30 Then, the carboxylic acid derivative of the formula (V) is converted into amide derivative (X) by reaction with the compound (IX).

【0073】

The reaction conditions of this amidation reaction may vary according to the methods described in "Compendium for Organic Synthesis" (wiley-Interscience: A Division of John Wiley & Sons Ltd.).
5

【0074】

For example, the compound (V) is treated, optionally in the presence of an organic or an inorganic base, with diethyl cyanophosphonate (DEPC), diphenylphosphoryl azide (DPPA),
10 dicyclohexylcarbodiimide (DCC), 1-ethyl-3-(dimethylamino-propyl)carbodiimide hydrochloride salt or 2-iodo-1-methyl-pyridinium iodide, and then reacted with compound (IX) to obtain the amide compound (X). Furthermore, the compound (V) is converted into the activated ester compound such as acid halide,
15 symmetric acid anhydride, or mixture acid anhydride, and then, reacted with the compound (IX) to obtain the amide compound (X).

【0075】

The compound (X) thus obtained is converted into the aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (Ia), the compound of the present invention, by the removal reaction of the protecting group on the nitrogen atom of the amide compound (X).
20

【0076】

Although each compounds obtained in the above process 1 may be used for the next reaction without further purification,
25 it can also be used after further purification if necessary in conventional manner such as recrystallization or column chromatography and so on.

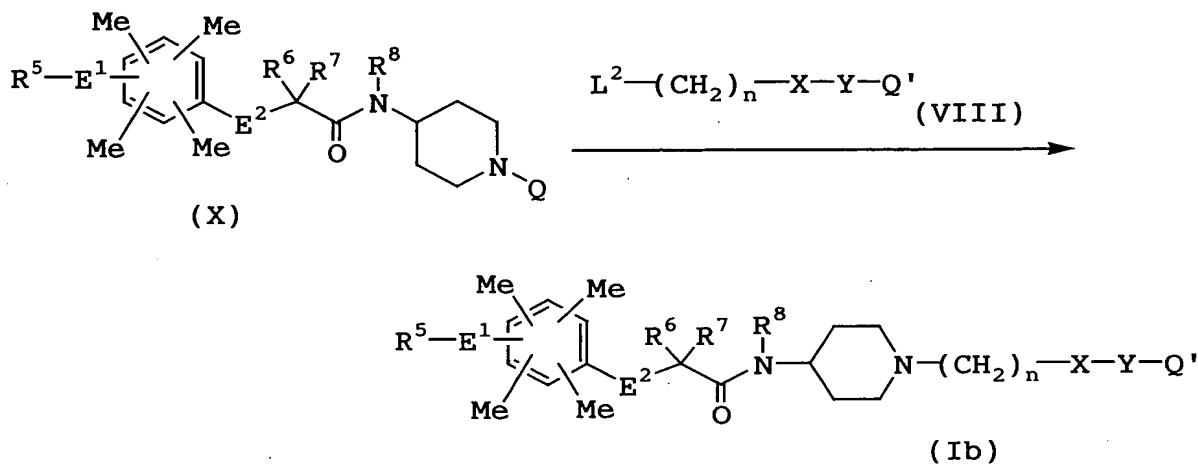
【0077】**Process 2:**

30 According to this process 2, the aminophenoxyacetamide derivative of the formula (Ib) can be synthesized from the compound (V') [wherein, R¹ to R⁴ are methyl groups, E¹ is oxygen

atom and E² is -NR⁹; or E¹ is -NR¹⁰ and E² is oxygen atom] obtained in the process 1 mentioned above.

〔0078〕

[Formula 4]



(0079)

wherein, R⁵ to R⁸ and R¹¹ have the same definitions as above, E¹ and E² have the same meanings as defined in claim 2, and P² is tert-butoxycarbonyl group, ethoxycarbonyl group, acetyl group, 10 benzyloxycarbonyl group, p-methoxybenzyloxycarbonyl group, benzyl group or trifluoroacetyl group.

(0080)

Namely, the compound (V') [wherein, R¹ to R⁴ are methyl groups, E¹ is oxygen atom and E² is -NR⁹; or E¹ is -NR¹⁰ and E² is oxygen atom] is reacted with the compound (XI) to obtain the amide compound (XII), and then, the protecting group of the resultant compound (XII) is removed off to give the aminophenoxyacetamide derivative (Ib).

This reaction may be carried out by the same manner as
described in the Process 1.

[0081]

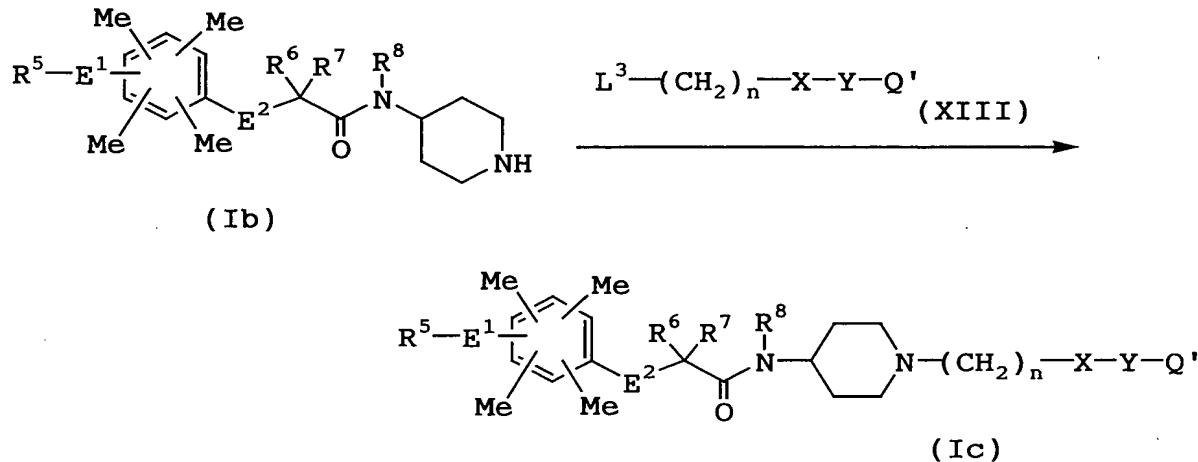
Process 3:

In the process 3, the aminophenoxyacetamide derivative of

the formula (Ic) can be derived from reacting the compound (XIII) with the resultant of the formula (Ib) obtained in the process 2 mentioned above.

【0082】

5 [Formula 5]



【0083】

wherein, R^5 to R^8 and have the same definitions as above, n, X, Y, Q', E¹ and E² have the same meanings as defined in claim 2.

10 【0084】

According to this process 3, the aminophenoxyacetamide derivative of the formula (Ic) can be obtained from the compound (Ib) by reacting with the compound (XIII).

【0085】

15 Namely, the compound (Ib) is reacted with 1.0 to 1.5 mole
equivalent of the compound (XIII) in the inert solvent such as
benzene, toluene, tetrahydrofuran, dioxan, dimethylformamide,
dimethyl sulfoxide, acetonitrile, acetone, ether, dichloromethane,
chloroform and carbon tetrachloride in the presence of the base
20 such as triethylamine, diisopropylethylamine, pyridine and the
like, or an inorganic base such as sodium, sodium hydride,
potassium, potassium hydride, sodium ethoxide, sodium tert-
butoxide, sodium carbonate, potassium carbonate, cesium carbonate,

cesium fluoride, sodium bicarbonate, potassium bicarbonate and the like, at -50°C to 120°C, preferably at -20°C to 80°C.

【0086】

In the above reaction, Sodium iodide, potassium iodide or 5 tetrabutylammonium iodide can be added.

【0087】

The substituent "L³" in the compound (XIII) is the leaving group, which can easily be replaced by amino group, and examples include halogen atom such as chlorine atom, bromine atom, iodine 10 atom; alkylsulfonyloxy group such as methanesulfonyloxy group; arylsulfonyloxy group such as p-toluenesulfonyloxy group and the like.

【0088】

In this process 3, the aminophenoxyacetamide derivative of 15 the formula (Ic) can be produced as well.

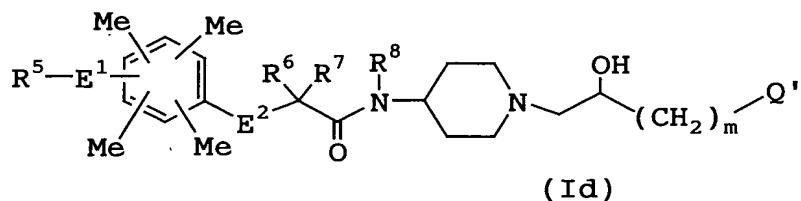
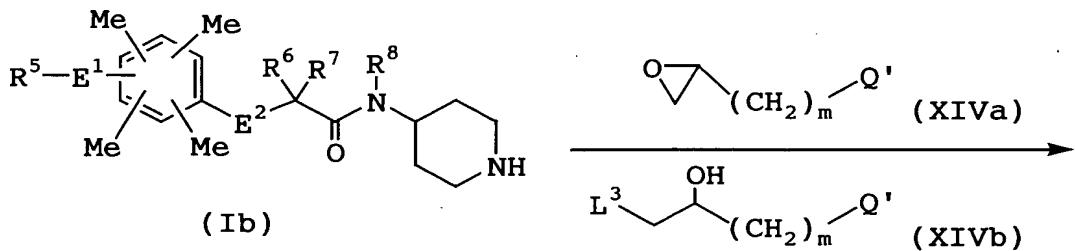
【0089】

Process 4:

In the process 4, the aminophenoxyacetamide derivative of the formula (Id) of the present invention can be obtained from 20 the reaction of the compound (Ib), obtained in the process 2 mentioned above, with the compound (XIVa) or the compound (XIVb).

【0090】

【Formula 6】



【0091】

wherein, R^5 to R^8 and L^3 have the same definitions as previously mentioned, Q' , E^1 and E^2 are the same meanings as defined in the 5 claim 2, and m is integer 0 to 3.

【0092】

According to this process 4, the aminophenoxyacetamide derivative of the formula (Id) of the present invention can be obtained from the reaction of the compound (Ib), obtained in the process 2 mentioned above, with the compound (XIVa) or the compound (XIVb). For example, the compound (Ib) is reacted with 0.9 to 1.5 mole equivalent of the compound (XIVa) or (XIVb) in an inert solvent such as benzene, toluene, tetrahydrofuran, diethyl ether, ethylene glycol diethyl ether, dioxane, dimethylformamide, dimethyl sulfoxide, acetonitrile, methanol, ethanol, isopropyl alcohol, tert-butyl alcohol, ethylene glycol and the like at from room temperature to about 200 °C, preferably at about 50°C to about 150°C, to produce the aminophenoxyacetamide of the formula (Id).

〔0093〕

Examples of the compound (XIVa) include epibromohydrin, epichlorohydrin, (R)-epichlorohydrin, (S)-epichlorohydrin and the

like, and examples of the compound (XIVb) include glycidyl tosylate, (R)-glycidyl tosylate, (S)-glycidyl tosylate, (R)-glycidyl 3-nitro-benzensulfonate, (S)-glycidyl 3-nitrobenzesulfonate, (R)-glycidyl 4-nitro-benzoate, (S)-glycidyl 4-nitrobenzoate, glycidyltrimethylammonium chloride and the like.

【0094】

In this process 4, the aminophenoxyacetamide derivative of the formula (Id) can be produced as well.

【0095】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) thus obtained may be isolated and purified in conventional manner, such as recrystallization, column chromatography and the like.

【0096】

The following are aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I) of the present invention obtained by the above-mentioned methods.

【0097】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropyl-methyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N-methyacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-

piperidinyl]acetamide,

【0098】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 3-{4-[[2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)acetyl](methyl)amino]piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide,

20 【0099】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxylethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-

2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl)acetamide, 2-(4-

5 amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]acetamide,

【0100】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-

10 tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-

15 piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-

20 tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N-methylpropamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-

25 tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]popanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,

【0101】

25 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-

tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-

30 amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-

piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 3-{4-[[2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)propanoyl](methyl)amino]-1-piperidino}-2-phenylpropionic acid,

【0102】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide,

【0103】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(4-

amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide,
 5 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,
 10 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-peperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,
 15

[0104]

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-

tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-peperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide.

【0130】

Further, each isomers contained in the compounds of the formula (I) of the present invention can be obtained by resolution of the isomeric mixture of these compounds by the conventional methods, such as recrystallization, column chromatography, HPLC, and the like, or by using optically active reagents.

【0131】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the present invention represented by the formula (I) may be used in the form of free bases or suitable pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof. The pharmaceutically acceptable salts can be obtained by treating the compound (I) with an inorganic acid or an organic acid in suitable organic solvent such as ether,

tetrahydrofuran, dichloromethane, chloroform, benzene, toluene, methanol, isopropanol, ethanol and the like.

【0132】

Examples of the inorganic acid include hydrochloric acid, 5 sulfuric acid, hydrobromic acid, phosphoric acid, periodic acid and the like. Further, examples of the organic acid include formic acid, acetic acid, butyric acid, oxalic acid, malonic acid, propionic acid, valeric acid, succinic acid, fumaric acid, maleic acid, tartaric acid, citric acid, malic acid, benzoic acid, p-toluenesulfonic acid, methanesulfonic acid and the like. 10

【0133】

The aminophenoxyacetamide derivatives of the present invention represented by the formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof shows low toxicity and may be 15 administered per se. However, it may be converted in the form of pharmaceutically acceptable composition with the conventional pharmaceutically acceptable carriers for improvement or treatment of various kinds of diseases due to cerebral functional or organic disorder.

20 【0134】

The dosage forms may include oral formulations such as capsules, tablets or parenteral formulations such as injection solution containing the compound of the formula (I) *per se*, or using the conventional excipients. For example, the capsules can 25 be prepared by mixing the compound of the formula (I) in powder form with a suitable excipient such as lactose, starch or derivatives thereof or cellulose derivatives, and then filled in gelatin capsules.

【0135】

30 Also, the tablets can be prepared by mixing the active ingredients with the above-mentioned excipients, binders such as sodium carboxymethylcellulose, alginic acid or gum arabic and

water, then if necessary, making the resultant mixture into granules. Then, it may be further mixed with lubricant such as talc or stearic acid, and compressed into tablet by mean of common tabletting machine.

5 **【0136】**

Injectable formulations for parenteral route also can be prepared by dissolving the compound of the formula (I) or salts thereof in sterile distilled solution or sterile physiological saline solution with solution adjuvant, and filling it into ample.

10 A stabilizer or buffer can be used in the injectable solution, and the injectable formulation may be administered intravenously or by dripping.

【0137】

In administration of the compound of the formula (I), which possess neurocytic protecting effect by induction of calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -bindind proteins, the therapeutically effective dosage for improving cerebral functional and organic disorders is not particularly limited and may vary depending on the various kinds of factors. These factors 20 may be the patient's condition, the severity of the disease, age, existence of a complication, administration route, formulation, as well as number of times for administration.

【0138】

A usual recommended daily dose for oral administration is 25 within the range of 0.1-1,000 mg/day/person, preferably 1-500 mg/day/person, while a usual recommended daily dose for parenteral administration is within the range of 1/100 to 1/2 based on dose of the oral administration. These doses also may vary depending on age, as well as the patient's condition.

30 **【0139】**

【Examples】

The present invention is illustrated in more detail by way

of the following examples, but it is to be noted that the present invention is not limited by these Examples in any way.

The compound numbers in the following examples are identical to those of the Table's mentioned later.

5

【0140】

Example 1: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidinyl)acetamide (1)

A solution of 457 mg of 2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylphenoxy]acetic acid, 363 mg of 1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methyl-methylaminopiperidine, 2.16 g of 25% propane-phosphonic acid cyclic anhydride in acetic acid solution and 985 µl of triethylamine in 5 ml of dimethylformamide was stirred over night under room temperature. After the reaction, saturated sodium hydrogen carbonate aqueous solution was added to the reaction mixture and the mixture was extracted with dichloromethane. The extract was washed with saline, dried and concentrated under reduced pressure to give the residue. The obtained residue was dissolved in 8 ml of dichloromethane, and to this solution was added 2 ml of trifluoroacetic acid under ice-cooling, then the mixture was stirred for 1 hour at the room temperature. After removal of the solvent, the resultant residue was purified by amine-coated silica gel (Fuji Silysia Chemical Ltd.) column chromatography (dichloromethane : methanol = 30:1) to give 192 mg (42%) of the above-mentioned compound (1).

25

【0141】

Example 2: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-(4-piperidinyl)propanamide (2)

The title compound (2) was obtained from 2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]propionic acid and 1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidine by the same manner as the Example 1.

【0142】

Example 3: 2-(4-Amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-2-methyl-N-methyl-N-(4-piperidinyl)propanamide (3)

The title compound (3) was obtained from 2-[4-(tert-butoxycarbonylamino)-2,3,5,6-tetramethylanilino]-2-methyl propanic acid and 1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidine by the same manner as the Example 1.

【0143】

Example 4: 2-(2-Amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidinyl)acetamide (4)

The title compound (4) was obtained from 2-[2-(tert-butoxycarbonylamino)-3,4,5,6-tetramethylanilino]acetic acid and 1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidine by the same manner as the Example 1.

【0144】

15 Example 5: 2-(3-Amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(4-piperidinyl)acetamide (5)

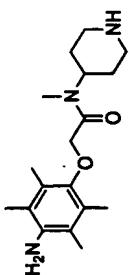
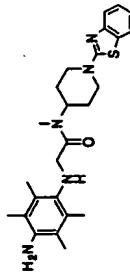
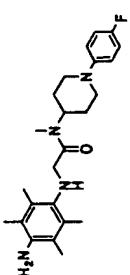
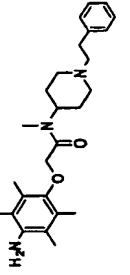
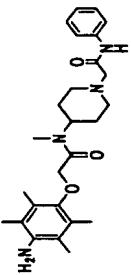
The title compound (5) was obtained from 2-[3-(tert-butoxycarbonylamino)-2,4,5,6-tetramethylanilino]acetic acid and 1-(tert-butoxycarbonylamino)-4-methylaminopiperidine by the same manner as the Example 1.

【0145】

The physicochemical datum of the compounds obtained by the above-mentioned examples is summarized in the following table 1.

【0146】

25 【Table 1】

No.	Chemical Structure	Properties	IR (KBr) cm^{-1}	$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3)
1		White Powdery Substance 2950, 2399, 1734, 1652, 1558, 1472, 1418, 1319, 1083	(CHCl ₃) 1.53-1.85(4H, m), 2.08(3H, s), 2.09(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.63(1H, m), 2.76(1H, m), 2.88&2.92(3H, each s), 3.15(2H, m), 3.48(2H, brs), 3.73&4.63(1H, each m), 4.31&4.36(2H, each s)	
2		White Powdery Substance (HCl salt) (Et ₂ O/EtOH) 190-194°C	(HCl salt); DMSO 3424, 2929, 1624, 1540, 1468, 1412, 1262, 1126, 1095, 1018, 762 1.65-1.87 (4H, m), 2.17 (6H, s), 2.22 (3H, s), 2.24 (3H, s), 2.77 & 2.80 (3H, each s), 3.30 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.78 (1H, d)	
3		Pale Yellow Foam Substance (HCl salt) (Et ₂ O/EtOH) 844 231-235°C	(HCl salt) 3420, 1651, 1511, 1451, 1407, 1237, 1166, 1101, 1012, 844 1.67-2.04 (4H, m), 2.13 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.65 & 2.82 (2H, each m), 2.77 & 2.92 (3H, each s), 3.46 (2H, m), 3.61 & 3.66 (2H, each s), 4.70 (1H, m), 6.88-6.98 (4H, m)	
4		White Powdery Substance (HCl salt) (Et ₂ O/EtOH) 1248, 1098 261-263°C	(HCl salt) 3432, 2926, 2345, 1646, 1534, 1478, 1455, 1304, 1248, 1098 1.56-2.29(6H, m), 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.61(2H, m), 2.75-2.85(2H, m), 2.88&2.92(3H, each s), 3.09(2H, m), 3.47(2H, brs) 3.69&4.58(1H, each m), 4.32&4.35(2H, each s), 7.20(3H, m), 7.24-7.33(2H, m)	
5		White Powdery Substance (HCl salt) (Et ₂ O/EtOH) 1447, 1314, 1248, 196-200°C	(HCl salt) 3425, 2950, 1692, 1636, 1556, 1498, 1447, 1314, 1248, 1097 1.68-2.04(4H, m), 2.09(6H, s), 2.23(6H, s), 2.29-2.55(2H, m), 2.94&2.96(3H, each s), 3.00(2H, m), 3.14&3.16(2H, each s), 3.49(2H, brs), 3.81&4.57(1H, each m), 4.33&4.36(2H, each s), 7.12(1H, m), 7.35(2H, m), 7.57(2H, d), 8.96&9.06(1H, each brs)	

【0147】

The effect of aminophenoxyacetamide derivatives of the present invention represented by the formula (I) was evaluated by the following biological testing methods.

5 【0148】

Test 1: Evaluation for cytoprotective effect against glutamate induced cell death, by comparing the previous administration of the test compound to the glutamate administration and the simultaneous administration of the test compound along with the glutamate compound.

10 Test 2: Evaluation for antagonism against cell death by treatment of various kinds of receptor inhibitor and MTA [5-deoxy-5-methyl-thioadenosine].

Test 3: Evaluation for Calbindin-D-28Kd production increasing
15 effect.

Test 4: Evaluation for cytoprotective inhibiting effect by antisense oligonucleotide.

Test 5: Evaluation for cerebral edema suppressing effect.

【0149】

20 By using of the above-mentioned biological tests, the selection of the compounds having neuroprotective effect by activating the receptor of various kinds of physiological active substances and autophosphorylation of FGF receptor, due to the introduction of the calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins,
25 was performed by combining all the Test 1 to 4, by combining Test 1 and 2, by combining Test 1, 2 and 3, or by combining Test 1, 3, and 4, respectively.

The following are the detailed description of the test methods.

30 【0150】

Biological test 1: Evaluation for cytoprotective effect against glutamate induced cell death

In accordance with the method of M. P. Mattson [M. P. Mattson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)], brain of 18-days fetus rat of Wistar strain was taken out. Then, cells of cerebral cortex (4×10^5 cells / ml) were seeded on poly-L-lysine coated 96 wells flat bottom plate (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) in concentration of 4×10^4 cells / each wells. In the case of the previously administration of the test compounds, 1 μM of test compounds were added after 48 hours of incubation, and 1 mM of glutamic acid were further added after 72 hours of incubation for inducing the cell injury. In the case of the simultaneously administration of the test compound, both of 1 μM of test compounds and 1 mM of glutamic acid were added after 48 hours of incubation, and further 12 hours after adding of glutamic acid, MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2,5-diphenyl)tetrazolium bromide] was added, and incubated for 6 hours. After incubation, dimethyl sulfoxide was added to each wells, and the amounts of reduced MTT were colorimetrically analyzed by Micro ELISA Reader using 570 nm of main-wavelength and 650 nm of sub-wavelength.

【0151】

The effect of the test compounds was determined as the survival rate of living cells (%) according to the following equation:

$$\begin{aligned} & \text{Survival rate of living cells (\%)} = \\ & \frac{[(\text{test compound group - glutamic acid treated group})}{(\text{control group - glutamic acid treated group})} \times 100 \end{aligned}$$

That is, the survival rate of living cells after incubation of the control group was converted to 100 %, and the survival rate of living cells of the tested compounds was calculated.

【0152】

Biological test 2: Evaluation for antagonism against cell death by treatment of various kinds of receptor inhibitor of physio-

logical active substances and MTA

This biological test is performed to determine whether the cytoprotective effect of the test compounds is due to the activation of receptors of physiological active substances or not, by using antagonistic test for neutralizing antibody and inhibitor for FGF, NT-3, NT-4/5, BDNF, IGF-I/II, NGF, PDGF and estrogen, respectively. MTA (5-deoxy-5-methylthioadenosine) specifically inhibits the self-phosphorylation of FGF receptor in the living cells [P.A. Mather, J. Bio. Chem., 268, 4244 (1993)]. Therefore, the cytoprotective effect of the test compounds is inhibited by treatment of MTA, this effect is depended by the signal transfer effect through the phosphorylation of FGF receptor.

[0153]

The inhibitors of the various kinds of receptor were dissolved in the optimum concentration, and MTA was dissolved in the concentration of 7.5 mM, just before the using. 30 minutes before the treatment of the test compounds, 0.75 mM of each inhibitors or MTA was added, and the cytoprotective effect of the test compounds was determined by mean of MTT method.

The results of each Biological Test 1 and 2 were shown in the following Table 2.

[0154]

[Table 2]

Compound No.	Survival Rate (%) (Compound: 1 μl)	Survival Rate (%) (Compound: 1 μl & MTA treatment)
2	95	20
3	124	19
4	54	25
5	76	32

[0155]

Biological test 3: Evaluation for Calbindin-D-28Kd inducing effect

In accordance with the method of M. P. Mattson [M. P. Mattson, *Brain Res. Rev.*, 13, 179 (1988)], brain of 18-days fetus rats of Wistar strain was taken out. Then, cells of cerebral cortex (5,500 cells/mm²) were seeded on poly-L-lysine coated 6 wells plate (Falcon) (3.5 mm, Sumilon) and incubated for 7 days.

Test compounds were added 5 days after initiation of the incubation, and after 7 days of incubation, the protein was extracted with homogenized buffer solution [containing 20 mM of Tris-HCl (pH=7.4), 1 mM of EDTA, and 0.1 mM of phenylmethyl-sulfonyl fluoride]. The effect of the test compounds was determined by the western blot technique using polyclonal anti calbindine-D-28K Swant (Swant Co., Ltd.) as antibody. Table 3 shows the test results. In the table, the amount of induced calbindine-D-28Kd of the control group (none-treated group) was indicated as 100 percents.

[0156]

[Table 3]

Compound No.	Amount of induced Calbindine-D-28Kd (% vs. control) (Compound: 1 μM)
4	122
Control	100

[0157]

20 Biological test 4: Evaluation for cytoprotective inhibiting effect by antisense oligonucleotide

It is necessary to produce the protective protein for the signal transfer action of cells through the phosphorylation of FGF receptor for the cytoprotective effect of the test compounds, and the calbindin-D-28Kd is one of that protective proteins having Ca²⁺ buffering function. Therefore, the following test determined whether calbindin-D-28Kd is concerned in the cytoprotective effect of the test compounds by using an antisense

oligonucleotide.

The brain of 18-days fetus rat of Wistar strain was taken out. Then, cells of cerebral cortex (4×10^5 cells/ml) were seeded on poly-L-lysine coated 96 wells flat bottom plate (Sumitomo Bakelite Co., Ltd.) in concentration of 4×10^4 cells/each wells. From 2 days after the incubation to 8 days, each 5 μM of Neurobasal medium and three kinds of antisense oligonucleotides were added respectively, on every 24 hours. 7 days after incubation, 1 μM and 10 μM of the test compounds were added, and 8 days after incubation, 300 μM of glutamic acid was added. Then, further 12 hours after adding of glutamic acid, MTT [3-(4,5-dimethylthiazol)-2,5-diphenyl-tetrazolium bromide] was added, and incubated for 6 hours.

After incubation, dimethyl sulfoxide was added to each wells, and the amounts of reduced MTT were colorimetrically analyzed by Micro ELISA Reader using 570 nm of main-wavelength and 650 nm of sub-wavelength.

The effect of the test compounds was determined as the survival rate of living cells (%) according to the equation as indicated in the Biological Test 1: That is, the survival rate of living cells after incubation of the control group was converted to 100 %, and the survival rate of living cells of the tested compounds was calculated.

[0158]

The sequences of the antisense aligonucleotides to be used in this test are following.

calbindin antisense 1: 5-TGA CTG CAG GTG GGA TTC TGC-3

calbindin antisense 2: 5-ACC GTC GAA ATG AAG CCA GA-3

calbindin antisense 3: 5-CGT ATC ATC CAC GGT CTT GTT-3

[0159]

Biological test 5: Evaluation for cerebral edema suppressing effect

8-week-old rats of slc : Wistar strain were used. Rats were anesthetized by intraperitoneal administration of 50 mg/kg of Nembutal (Trade Name), and then, fixed on brain fixactor. The sterile metal screw (3.75 mm in length / 1.0 mm in diameter / 0.75 mm in length of screw thread) was plugged in the 1.5mm right and 0.8 mm rear side of the bregma to press frontparietal cortex organ to cause brain injury. 6 days after the operation, the whole brain was taken out and right cerebral hemisphere (injured side) was isolated. After measurement of the wet weight of the cerebral hemisphere, it was dried at 110°C for 24 hours on aluminum foil. The dry weight of the cerebral hemisphere was measured, and the water content was calculated by using the following formula: Water content (%) = [(wet weight of hemisphere - dry weight of hemisphere) / wet weight of hemisphere] × 100.

10 The test compounds were intravenously administered just after the operation via tail vein of the rats. Table 4 shows the test results.

15

[0160]

[Table 4]

Compound No. (administration amount)	Cerebral edema suppressing rate (%)
4 (3 mg/kg)	24.9

20

[0161]

[INDUSTRIAL APPLICABILITY]

As described above, the present invention provides lower molecular compounds, especially aminophenoxyacetamide derivatives of the formula (I), which induce the calbindin-D-28Kd, one of Ca²⁺-binding proteins, and can be easily administrated.

25

[0162]

Since the induction of calbindin-D-28Kd caused by the administration of the compound provided by the present invention

cause neuroprotective effect and cerebral functional and organic disorder improving and treating effect, it can be understood that the agent of the present invention is highly applicable in pharmaceutical field.

5 [BRIEF DESCRIPTION OF DRAWING]

Figure 1 shows the flow chart of the selecting methods of lower molecular compound possessing neuroprotective effect based on production increasing effect of calbindin-D-28Kd of the present invention.

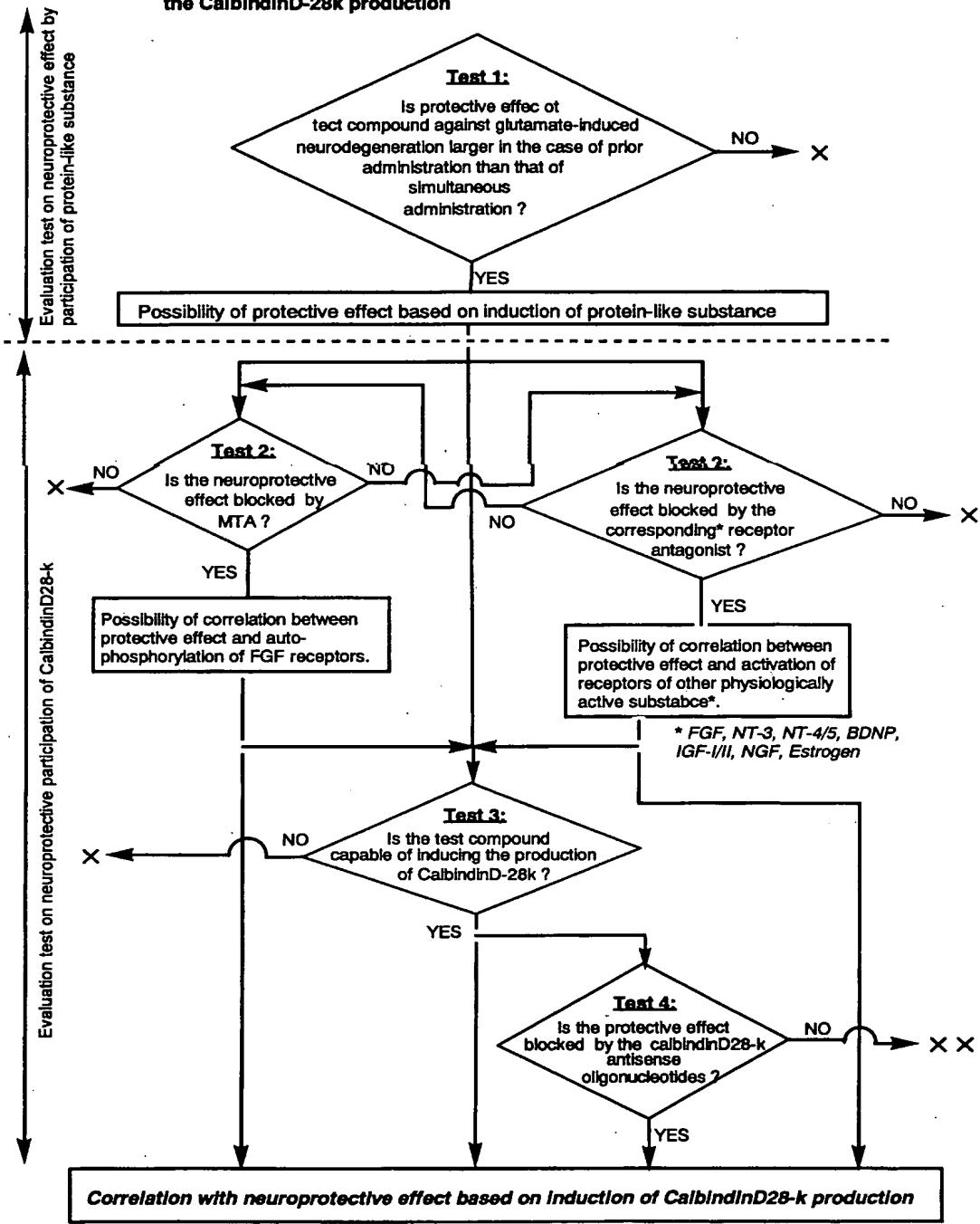
10

[Name of the Document]

Figure

[Figure 1]

Selecting method of neuroprotective compound based on induction of the CalbindinD-28k production



X: Compound out of selection.

X X: Compound produces CalbindinD-28k, but main neuroprotective
effect is correlated with something else.

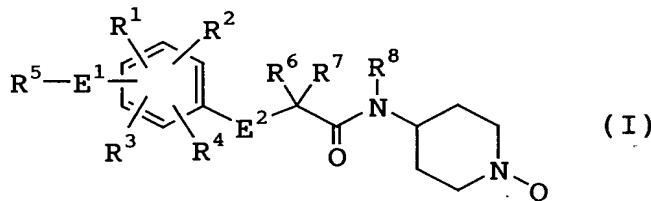
【Name of the Document】

ABSTRACT

【Abstract】

【Purpose】 The present invention relates to cerebral functional or organic disorder improving and treating agents containing aminophenoxyacetamide derivatives and pharmaceutically acceptable salt thereof having neuroprotective effect by introducing calbindin-D-28Kd, one of Ca^{2+} -binding proteins, as an active ingredient, and to the methods for selecting these aminophenoxyacetamide derivatives. These compounds have neuroprotective effect and cerebral functional and organic disorder improving and treating effect.

【Means to solve the problem】 There is provided an aminophenoxyacetamide derivative of the following formula (I):



15

wherein, R¹ to R⁴ are, independent from each other, hydrogen atom; halogen atom; hydroxy group; alkoxy group, optionally substituted alkyl group or optionally substituted aryl group, etc.; E¹ and E² are oxygen atom, sulfur atom, etc.; Q is -(CH₂)_n-X-Y-Q' (n is integer 0 to 5; X and Y are connecting bond; alkylene or alkenylene group, etc.; Q' is phenyl, phenoxy, benzoyl, pyridyl groups which may be substituted, etc.), or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

【Selected Figure】 Figure 1

25

Approval and Addition Information

Patent Application Number Patent Application # 2000-112100

Reference Number 50000468477

5 Name of Document Application for Patent

Responsible Officer No.3 Upper Class 0092

Date Heisei 12 April 17

<Approval Information and Addition Information >

10 [Date of Submission] Heisei 12 April 13

Information on the applicant's personal history

Identification Number [000001904]

5 1. Date of Change August 13, 1990
[Reason for Change] New Registration
Address 1-40, Dojimahama 2-chome, Kita-ku,
Osaka-shi, Osaka
Name UNTORY LIMITED

10

N,2-dimethyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide,
【0105】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 3-{4-[[2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-2-methylpropanoyl](methyl)amino]-1-piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,

【0106】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-{1-[(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-{1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-{1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-

N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,

10 【0107】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide,

20 【0108】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-

3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]acetamide, 5 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 3-{4-[[2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)acetyl](methyl)amino]piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-10 methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide,

【0109】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 20 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 25 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide,

【0110】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-{2-oxo-2-

[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl)-4-piperidinyl)acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6,-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-
 5 (2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(2-amino-
 10 3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-butyl-4-piperidinyl)-N-methylprppamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 15 tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,
 【0111】
 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-
 (morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]popanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 20 tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-
 methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-
 benzyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-
 25 methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-
 methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-
 amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-
 trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-
 30 piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 N-methyl-N-[1-(2-naphtylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-
 amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-
 quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-

tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide,

【0112】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-

5 phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 3-{4-[[2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)propanoyl](methyl)amino]-1-piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
10 N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
15 N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
20 N-methyl-N-{1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl}propanamide,

【0113】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-

phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-{1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide,
2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-

piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,
 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-
 4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 5 tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-
 piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]propanamide,

【0114】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-
 10 4-peperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N,2-
 dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-
 butyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N,2-
 15 dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-
 dimethyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide,
 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-
 hydroxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N,2-
 20 dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-
 benzoyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-
 3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-
 4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-
 25 piperidinyl]propanamide,

【0115】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-
 (phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-
 tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-
 30 piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 N,2-dimethyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide,
 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-

(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 3-[4-[[2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-2-methylpropanoyl](methyl)amino]-1-5 piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-10 tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide,

【0116】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-15 phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-{1-[(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-20 piperidinyl}propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-{1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl}propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-oxo-3-25 phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-{2-oxo-2-[(1-30 phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]propanamide,

【0117】

2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 5 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-peperidinyl]propanamide, 2-(2-amino-3,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-pirepeidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 10 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexymethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 15 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide,

【0118】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 20 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 25 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 30

{4-[[2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)acetyl](methyl)amino]piperidino}-2-phenylpropionic acid,

【0119】

5 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-10 piperidinyl)acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-15 2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-20 2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]acetamide,

【0120】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-25 2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-(1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl)acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-

piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-
 5 2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,

【0121】

10 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 15 N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide,
 20 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide,
 25

【0122】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 3-{4-[[2-(3-amino-2,4,5,6-

tetramethylphenoxy)propanoyl](methyl)amino]-1-piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-5-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-10-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,

【0123】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-[2-(methylanilino)-2-oxoethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,

【0124】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclopropylmethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,
 5 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cyclohexylmethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-butyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-acetyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,
 10 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-[2-(morpholinyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-
 15 N-[1-benzyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-benzoyl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,

【0125】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(4-pyridinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2,3,4-trimethoxybenzyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenylsulfonyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-naphthylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-quinolinylmethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenacyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 3-{4-[[2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-2-methylpropanoyl](methyl)amino]-1-piperidino}-2-phenylpropionic acid, 2-(3-amino-2,4,5,6-

tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(1-phenylcyclopropyl)methyl-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-1-methyl-2-phenylethyl)-4-piperidinyl]propanamide,

5 【0126】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-thienylacetyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(cinnamyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenylcyclopropyl)methyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenylsulfonyl)ethyl]-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-phenoxyethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(3-oxo-3-phenylpropyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-(methylanilino)-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-hydroxy-3-phenoxy)propyl-4-piperidinyl]propanamide,

25 【0127】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-{2-oxo-2-[(1-phenylcyclopropyl)amino]ethyl}-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(phenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,3-benzothiazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(benzimidazol-2-yl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyridinyl)-4-peperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(2-pyrimidinyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,
 5 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(4-amino-
 10 10 tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide,

【0128】

2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-peperidinyl]acetamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(4-amino-2,3,5,6-tetramethylphenoxy)-N,2-dimethyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-piperidinyl]propanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(2-anilino-2-oxoethyl)-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylacetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N-methylpropanamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-[1-(1,1'-biphenyl)-4-yl-4-piperidinyl]-N,2-dimethylpropanamide,

【0129】

2-(3-amino-2,4,5,6-tetramethylphenoxy)-N-methyl-N-[1-(4-phenoxyphenyl)-4-peperidinyl]acetamide, 2-(3-amino-2,4,5,6-

日本国特許庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されて
る事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed
with this Office.

出願年月日

Date of Application:

2000年 4月13日

出願番号

Application Number:

特願2000-112100

願人

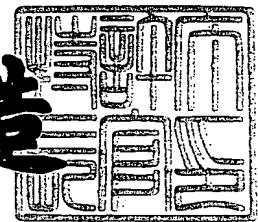
Applicant(s):

サントリー株式会社

2001年 3月23日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

及川耕造



出証番号 出証特2001-3023042

【書類名】 特許願

【整理番号】 SN182

【あて先】 特許庁長官殿

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
株式会社 研究センター内

【氏名】 竹本 尚弘

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
株式会社 研究センター内

【氏名】 桑浦 洋一

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府三島郡島本町若山台1丁目1番1号 サントリー
株式会社 研究センター内

【氏名】 村山 宣人

【特許出願人】

【識別番号】 000001904

【氏名又は名称】 サントリー株式会社

【代理人】

【識別番号】 100083301

【弁理士】

【氏名又は名称】 草間 攻

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 053958

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 図面 1

【物件名】 要約書 1

特2000-112100

【包括委任状番号】 9717858

【プルーフの要否】 要

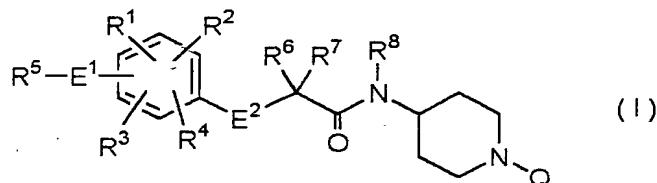
【書類名】 明細書

【発明の名称】 アミノフェノキシアセタミド誘導体並びにそれらを含む医薬

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I) :

【化1】



【式中、

$R^1 \sim R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

$R^5 \sim R^8$ は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

E^1 は、酸素原子、硫黄原子、または基： $-NR^9$ (R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示し、

E^2 は、酸素原子、硫黄原子、または基： $-NR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示し、

Q は、置換されていてもよいアリール基を示す。

(但し、 E^1 が酸素原子または硫黄原子を示す場合、 E^2 は酸素原子または硫黄原子を示さない)]

で表わされるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項2】 前記一般式(I)において、

$R^1 \sim R^4$ が共にメチル基を示し、

E^1 が酸素原子のとき、 E^2 は基： $-NR^9$ (R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示すか、または、 E^1 が基： $-NR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示すとき、 E^2 は酸素原子を示し、

$R^5 \sim R^8$ は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

Q は基： $-(CH_2)_n-X-Y-Q'$ [基中、 n は0から5の整数を示し、 X および Y は、各々独立して、結合手、水酸基で置換されていてもよいアルキレン基、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、基： $-NHCO-$ 、または基： $-CONH-$ を示し、 Q' は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよいベンゾイル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいキノリル基、置換されていてもよいイソキノリル基、置換されていてもよいベンゾチアゾール基または置換されていてもよいベンズイミダゾリル基を示す] を示す、アミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項3】 前記一般式(I)において、

$R^1 \sim R^4$ が各々独立して水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

R^5 が水素原子または置換されていてもよいアルキル基を示し、 E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示す、

請求項1に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項4】 前記一般式(I)において、

$R^1 \sim R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、または

置換されていてもよいアルキル基を示し、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^2 および E^2 が、 $-NH-$ を示す、

請求項1に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項5】 前記一般式(I)において、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示し、

X が結合手で Y が基： $-CONH-$ 、または X が基： $-CONH-$ で Y が結合手を示し、

Q が置換されていてもよいフェニル基を示す、

請求項2に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項6】 前記一般式(I)において、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示し、

X および Y は各々独立して結合手、または水酸基で置換されていてもよいアルキレン基を示し、

Q が置換されていてもよいフェニル基を示す、

請求項2に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩。

【請求項7】 請求項1に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項8】 請求項2に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項9】 請求項3または4に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項10】 請求項5または6に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する医薬。

【請求項11】 請求項1に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなるカルシウム結合蛋白質カルビンディンD28Kdの產生増強剤。

【請求項12】 請求項2に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなるカルシウム結合蛋白質カルビンディンD28Kdの產生増強剤。

【請求項13】 請求項3または4に記載のアミノフェノキシアセタミドアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなるカルシウム結合蛋白質カルビンディンD28Kdの產生増強剤。

【請求項14】 請求項5または6に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなるカルシウム結合蛋白質カルビンディンD28Kdの產生増強剤。

【請求項15】 請求項1に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善または治療剤。

【請求項16】 請求項2に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善または治療剤。

【請求項17】 請求項3または4に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善または治療剤。

【請求項18】 請求項5または6に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善または治療剤。

【請求項19】 請求項1に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳虚血性障害に由来する

諸症状の改善または治療；老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に使用するための薬剤。

【請求項20】 請求項2に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳虚血性障害に由来する諸症状の改善または治療；老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に使用するための薬剤。

【請求項21】 請求項3または4に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳虚血性障害に由来する諸症状の改善または治療；老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に使用するための薬剤。

【請求項22】 請求項5または6に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる、脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳虚血性障害に由来する諸症状の改善または治療；老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に使用するための薬剤。

【請求項23】 各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体のリン酸化を介した、カルビンディンD28Kdの產生増強に基づく神経細胞保護作用化合物の選別方法。

【請求項24】 FGF受容体の自己リン酸化を介した作用に基づく請求項23に記載の神経細胞保護作用化合物の選別方法。

【請求項25】 請求項23に記載の方法が、下記の方法の全てまたは(1)と(2)、(1)と(2)と(3)、(1)と(3)、(1)と(3)と(4)の組み合わせより選ばれる、カルビンディンD28Kdの產生増強に基づく神

神経細胞保護作用化合物の選別方法。

- (1) グルタミン酸細胞死に対する細胞保護作用の評価試験。
- (2) FGF、neurotrophin-3 (NT-3)、neurotrophin-4/5 (NT-4/5)、brain-derived neurotrophic factor (BDNF)、insulin-like growth factor-I/II (IGF-I/II)、nerve growth factor (NGF)、platelet-derived growth factor (PDGF)、エストロゲンの各種受容体阻害剤、およびFGF受容体の自己リン酸化を特異的に阻害するMTA (5-Deoxy-5-Methylthioadenosine) による拮抗試験を行なうことにより、かかる細胞保護作用が各種生理活性物質の受容体およびFGF受容体のリン酸化を介した神経細胞保護作用であることを確認する試験。
- (3) カルビンディンD28Kdの産生増強作用の評価試験。
- (4) カルビンディンD28Kdのアンチセンス・オリゴヌクレオチドによる細胞保護阻害作用の確認試験。

【請求項26】 請求項23ないし25のいずれかに記載の方法により選別された、神経保護作用化合物。

【請求項27】 請求項26に記載の化合物を含有してなる薬剤。

【請求項28】 脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症等の脳虚血性障害に由来する諸症状の改善または治療；老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に使用するための請求項27に記載の薬剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用を有し、脳内の機能性および器質性障害、例えば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症などの脳虚血性障害に由来す

る諸症状および老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善または治療に有効な、新規なアミノフェノキシアセタミド誘導体およびその薬学的に許容される塩、およびかかる神経細胞保護作用化合物の選別方法に関する。

【0002】

【従来の技術】

頭部外傷および脳血管疾患（例えば、脳出血、一過性脳虚血、脳梗塞）に伴う脳損傷後に見られる進行性の遅延性細胞死は、生体内の興奮性伝達物質であるグルタミン酸の過剰遊離によるグルタミン酸受容体の活性化、イオンチャネルの活性化、活性酸素／フリーラジカルの産生等、シグナルransductionに係わる数多くの因子から誘因される細胞内Ca²⁺濃度の上昇が成因であると考えられている [F. B. Meyer, Brain Res. Rev., 14, 227 (1989); E. Boddeke et al., Trends Pharmacol. Sci., 10, 397 (1989); J. M. McCall et al., Ann. Rep. Med. Chem., 27, 31 (1992)]。

【0003】

したがって、かかる観点より、グルタミン酸受容体の拮抗剤、カルシウム拮抗剤、抗酸化剤等が、神経細胞死を防止または抑制する薬物として開発されてきているが、これまで臨床的に使用されてきた薬物は、細胞内Ca²⁺濃度の上昇に関連する複数の経路について、そのいくつかを抑制するに過ぎず、いまだ十分な効果を発現するには至っていない。

【0004】

一方、カルビンデインD28Kdは、FGF、NT-3、NT-4/5、BDNF、IGF-I/II、NGF、PDGF、エストロゲンなどの生理活性物質、神経成長因子の一種であるbFGFの受容体の活性化により誘導され [C. V.-Abejon et al., Neuron, 15, 105 (1995); A. Silva et al., Brain Res. Bull., 1, 35 (2000)]、中枢神経系の虚血性障害に対して脆弱な部位に多く存在するカルシウム結合蛋白質の一種であり、細胞障害性の細胞内Ca²⁺濃度の上昇に対しては、緩衝作用を示すことが知られている [A. M. Lacopino et al., Neurode-

generation, 3, 1 (1994); M. P. Mattson et al., Neuron, 6, 41 (1991)】。

【0005】

したがって、カルシウム結合蛋白質であるカルビンディンD 28 Kd自体を生体内に補充することができれば、如何なる経路から誘因される細胞内Ca²⁺濃度の上昇に対しても十分な細胞保護効果を発現することが期待される。

すなわち、カルビンディンD 28 Kdを生体内に有効に投与し得る薬剤は、種々の脳内の機能性および器質性障害、例えば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症などの脳虚血性障害に由来する諸症状および老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善並びに治療薬として、極めて有効なものと考えられる。

【0006】

しかしながら、カルビンディンD 28 Kd自体は、分子量28 Kd（キロダルトン）を有する不安定な高分子量の蛋白質であることより、当該蛋白質自体を生体内に投与するいわゆる補充療法は、薬理学上および薬剤学上の制約が大きく、特に中枢神経系部位への適用に関しては困難である。

【0007】

これに対して、カルビンディンD 28 Kdの産生を増強する作用を有する低分子化合物は通常の製剤技術による製剤化が可能である。したがって、簡便な投与方法が可能となるかかる低分子化合物は、投与された結果、生体内においてカルビンディンD 28 Kdの産生を増強させ、細胞内Ca²⁺濃度の上昇に対して緩衝作用を発揮することにより、脳内における機能性及び器質性障害の改善、または治療薬として有用な薬物となり得ると考えられる。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】

以上の様な状況下において、本発明の課題は、各種生理活性物質の受容体のリン酸化を介した、カルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD 28 Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用を有すると共に、安全性が高く、静注剤や経口剤などの製剤化に適した低分子化合物を選別し、提供することを目的とする

【0009】

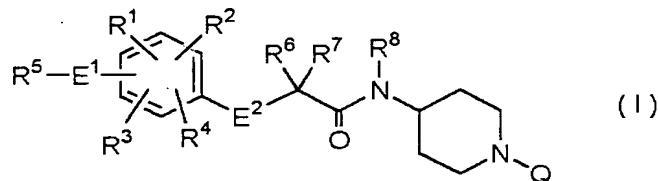
さらに本発明は、そのような低分子化合物を含有してなる、脳内の機能性および器質性障害、例えば脳梗塞後遺症、脳出血後遺症、脳動脈硬化後遺症などの脳虚血性障害に由来する諸症状および老年性痴呆、頭部外傷後遺症、脳手術後遺症、アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮側索硬化症などに由来する各種器質的障害に基づく症状の改善、または治療薬を提供することを目的とする。

【0010】

【発明を解決するための手段】

かかる課題を解決するために本発明は、その態様として、次式(I)：

【化2】



【0011】

[式中、

$R^1 \sim R^4$ は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

$R^5 \sim R^8$ は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

E^1 は、酸素原子、硫黄原子、または基： $-NR^9$ (R^9 は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示し、

E^2 は、酸素原子、硫黄原子、または基： $-NR^{10}$ (R^{10} は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示し、

Qは、置換されていてもよいアリール基を示す。

(但し、E¹が酸素原子または硫黄原子を示す場合、E²は酸素原子または硫黄原子を示さない)]

で表わされるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0012】

さらに本発明は、前記一般式(I)において、

R¹～R⁴が共にメチル基を示し、

E¹が酸素原子のとき、E²は基：-NR⁹ (R⁹は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示すか、または、E¹が基：-NR¹⁰ (R¹⁰は水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいアラルキル基を表わす) を示すとき、E²は酸素原子を示し、

R⁵～R⁸は、各々独立して、水素原子、置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、または置換されていてもよいアラルキル基を示し、

Qは基：-(CH₂)_n-X-Y-Q' [基中、nは0から5の整数を示し、XおよびYは、各々独立して、結合手、水酸基で置換されていてもよいアルキレン基、シクロアルキレン基、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基、基：-NHCO-、または基：-CONH-を示し、Q'は置換されていてもよいフェニル基、置換されていてもよいフェノキシ基、置換されていてもよいベンゾイル基、置換されていてもよいピリジル基、置換されていてもよいキノリル基、置換されていてもよいイソキノリル基、置換されていてもよいベンゾチアゾール基または置換されていてもよいベンズイミダゾリル基を示す] を示す、アミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を提供するものである。

【0013】

そのなかでも、特に優れた作用を有する化合物としての具体的な態様は、前記式

(I)において以下の(1)～(4)の化合物である。

【0014】

(1) 請求項1に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩において、式中、

$R^1 \sim R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

R^5 が、水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示す、

化合物。

【0015】

(2) 請求項1に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩において、式中、

$R^1 \sim R^4$ が、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、アルコキシ基、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 および E^2 が $-NH-$ を示す、

化合物。

【0016】

(3) 請求項2に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩において、式中、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示し、

Xが結合手でYが基： $-CONH-$ 、またはXが基： $-CONH-$ でYが結合手を示し、

Qが置換されていてもよいフェニル基を示す、

化合物。

【0017】

(4) 請求項2に記載のアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩において、式中、

R^5 が水素原子、または置換されていてもよいアルキル基を示し、

E^1 が $-NH-$ を示し、

E^2 が酸素原子を示し、

XおよびYは、各々独立して、結合手、または水酸基で置換されていてもよいアルキレン基を示し、

Qが置換されていてもよいフェニル基を示す、化合物。

【0018】

本発明者らの検討によれば、上記の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体は、低濃度で有効にカルビンディンD28Kdの產生を誘導し、その結果、優れた神経細胞保護作用を發揮するものであることが確認された。

【0019】

さらに、これらのアミノフェノキシアセタミド誘導体は、安全性が高いものであり、かつ、各種の製剤化に適していることより、極めて有効な作用物質となり得るものであることが確認された。

【0020】

したがって、本発明はさらに別の態様として、前記式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有してなる、脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善、または治療薬をも提供するものである。

【0021】

また、本発明はさらに別の態様として、かかるカルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD28Kdの產生増強作用をもつ低分子化合物を選別(スクリーニング)する有効で容易な方法を提供するものである。

【0022】

その選別方法とは、複数の評価試験を組み合わせてなるものである。具体的には、下記のような評価試験を用いる。

- (1) グルタミン酸細胞死に対し、事前投与および同時投与による細胞保護作用の評価試験。
- (2) FGF、NT-3、NT-4/5、BDNF、IGF-I/II、NGF、PDGF、エストロゲンの各々の受容体阻害剤、およびFGF受容体の自己リン酸化を特異的に阻害するMTA (5-Deoxy-5-Methylthioadenosine) による拮抗試験を行なうことにより、かかる細胞保護作用が各種生理活性物質受容体のリン酸化を介した神経細胞保護作用であることを確認する試験。
- (3) カルビンディンD28Kdの產生増強作用の評価試験。
- (4) カルビンディンD28Kdのアンチセンス・オリゴヌクレオチドによる細胞保護阻害作用の確認試験。

【0023】

以上の評価試験により、それぞれ下記のような作用化合物を選別することができる。すなわち、

(1) の評価試験：

この評価試験は、グルタミン酸細胞死に対する被験化合物の事前および同時投与による、細胞保護作用の有無を評価するものである。この試験において、被験化合物の事前投与によるグルタミン細胞死に対する細胞保護作用が、同時投与の場合に比較して大きいものであれば、当該被験化合物は、細胞保護作用を有する蛋白質様物質の產生増強能を有している可能性を示唆する。したがって、この評価試験では、カルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD28Kdを含む、蛋白質様物質の產生増強に基づく、細胞保護作用を有する化合物が選別される。

【0024】

(2) の評価試験：

FGF、NT-3、NT-4/5、BDNF、IGF-I/II、NGF、PDGF、エストロゲンの各受容体阻害剤により細胞保護作用の消失が認められることは、それら保護作用が、かかる受容体の活性化によるものであることを示す。またMTAは、生細胞ではFGF受容体の自己リン酸化を特異的に阻害する化

合物である。この場合に細胞保護作用の消失が認められることは、その神経細胞保護作用は、FGF受容体のリン酸化を介することを示す。したがって、この評価試験では、神経細胞保護作用が、各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体のリン酸化を介したものである化合物が選別される。

【0025】

(3) の評価試験：

この評価試験では、カルビンディンD_{28Kd}の産生を増強する化合物が選別される。

【0026】

(4) の評価試験：

神経細胞保護作用には、各種生理活性物質の受容体のリン酸化を介した、細胞情報伝達による保護タンパクの産生が必要であり、そのタンパクの一つとしてカルビンディンD_{28Kd}がある。したがって、この評価試験では、アンチセンス法を用いてカルビンディンD_{28Kd}の産生をブロックした状態で、かかる細胞保護作用を消失させる化合物、すなわち、細胞保護作用にカルビンディンD_{28Kd}の産生が関与する化合物が選別される。

【0027】

本発明では、かかる試験方法の全部、または(1)と(2)、(1)と(2)と(3)、(1)と(3)、(1)と(3)と(4)を、それぞれ組み合わせて用いることにより、カルビンディンD_{28Kd}の産生増強作用に基づく神経細胞保護作用を有する低分子化合物の、有効で安易な選別方法が提供される。

【0028】

なお図1に、上記した試験方法を組み合わせることによる、カルビンディンD_{28Kd}の産生増強作用に基づく神経細胞保護作用を有する低分子化合物を選別する方法の全貌を理解するためのフローチャートを示した。

【0029】

本選別方法を用いることにより、本発明明細書に具体的に説明した化合物が、実際にカルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD_{28Kd}の産生増強作用をもつ低分子化合物として選別されるが、本選別方法は本願に具体的に記載

された化合物の選別に限定されるものではなく、各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体の自己リン酸化を介したカルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用を有するあらゆる化合物を実際に選別する方法として用いることができる。

【0030】

【発明の実施の形態】

以下に、本発明が提供するアミノフェノキシアセタミド誘導体について、その詳細を説明しながら、本発明の具体的な態様を明らかにする。

【0031】

本発明が提供するアミノフェノキシアセタミドには、アミノフェノキシアセタミド、アミノアニリノアセタミド、アミノチオフェノキシアセタミド、オキシアニリノアセタミドおよびチオアニリノアセタミド等の各誘導体が含まれる。したがって、本明細書中で記載する「アミノフェノキシアセタミド誘導体」とは、特記しない限り、これらの各誘導体の全てを包含する包括的な意味を有するものである。

【0032】

本発明が提供する上記式(I)のアミノフェノキシアセタミド誘導体において、各種の置換基：R¹～R¹⁰の定義に関連して、「ハロゲン原子」としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子を挙げることができる。

【0033】

「アルコキシ基」としては、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、iso-プロポキシ基、n-ブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基等、炭素数が1～5の分岐していてもよいアルコキシ基が挙げることができる。

【0034】

また、「置換されていてもよいアルキル基」としては、メチル基、エチル基、プロピル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1から5の分岐していてもよいアルキル基が挙げることができる。

【0035】

「置換されていてもよいアリール基」のアリール基としては、窒素、酸素等のヘテロ原子を1つまたはそれ以上含んでいてもよい炭素数が4～14のアリール基が挙げられ、好ましくはフェニル基、ピリジル基、ナフチル基を挙げができる。また、置換されていてもよいアリール基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルコキシ基；メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルキル基が挙げられる。

【0036】

「置換されていてもよいアラルキル基」のアラルキル基としては、その環上に窒素、酸素等のヘテロ原子を1つまたはそれ以上含んでいてもよい炭素数が5～12のアラルキル基が挙げられ、好ましくはベンジル基、フェニルエチル基、ピリジルメチル基、ピリジルエチル基等を挙げができる。

【0037】

置換されていてもよいアラルキル基の好ましい置換基の例としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルコキシ基；メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルキル基等が挙げられる。

【0038】

さらに置換基Qで示される「置換されていてもよいアリール基」のアリール基としては、窒素、酸素等のヘテロ原子を1つまたはそれ以上含んでいてもよい炭素数が4～14のアリール基が挙げられ、好ましくはフェニル基、ピリジル基、ナフチル基を挙げができる。また、置換されていてもよいアリール基の好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルコキシ基；メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1～5の分岐していくてもよいアルキル基が挙げられる。

【0039】

なお、この場合のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1～5の分岐してもよいアルキル基のハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子が挙げられる。

【0040】

置換基XおよびY示される、「水酸基で置換されていてもよいアルキレン基」としてのアルキレン基とは、メチレン基、メチルメチレン基、エチレン基、トリメチレン基、テトラメチレン基、シクロプロピルメチレン基等、好ましくは炭素数が1～6の分岐してもアルキレン基が挙げられる。

【0041】

「シクロアルキレン基」としては、1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基、1, 1-シクロブチレン基、1, 1-シクロペンチレン基、1, 1-シクロヘキシレン基等、好ましくは炭素数が3～6のシクロアルキレン基、特に好ましくは1, 1-シクロプロピレン基、1, 2-シクロプロピレン基が挙げられる。

【0042】

「低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基」の好ましいアルケニレン基の例としては、ビニレン基、ブタジエン基等、好ましくは炭素数が2～4のアルケニレン基、特に好ましくはビニレン基が挙げることができ、低級アルキル基で置換されていてもよいアルケニレン基のアルキル基としては、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基等を挙げができる。

【0043】

また、XおよびYにおける「結合手」とは、直接結合を意味する。したがって、X及び/又はYが結合手である場合には、隣接する基が直接結合でつながり、X及び/又はYとしての基は存在しない。

【0044】

置換基Q'で示される「置換されていてもよいフェニル基」、「置換されていてもよいフェノキシ基」、「置換されていてもよいベンゾイル基」、「置換されていてもよいピリジル基」、「置換されていてもよいキノリル基」、「置換されていてもよいイソキノリル基」、「置換されていてもよいベンゾチアゾール基」

または「置換されていてもよいベンズイミダゾリル基」における好ましい置換基としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子等のハロゲン原子；水酸基；メトキシ基、エトキシ基等の炭素数が1～5の分岐しててもよいアルコキシ基；メチル基、エチル基、トリフルオロメチル基等のハロゲン原子で置換されていてもよい炭素数が1～5の分岐しててもよいアルキル基が挙げられる。

【0045】

本発明により提供される、式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体には、異性体が存在する場合もある。本発明にあっては、これら全ての個々の異性体、並びにそれらの混合物をも含むものである。

【0046】

すなわち、前記式(I)において、ベンゼン環上における置換基の置換様式の違いによる構造異性体が存在する場合もあり、また、XまたはYが水酸基で置換されたアルキレン基を示す場合には、その不斉炭素原子の存在により、一対の光学異性体が存在する。本発明化合物はこれら全ての組み合わせによる個々の異性体およびそれらの混合物を含むものである。

【0047】

本発明が提供する式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体には、後記する製造工程を示す化学反応式に従い得られる化合物(Ia)、(Ib)、(Ic)及び(Id)を包含するものであり、これらのアミノフェノキシアセタミド誘導体は、例えば以下の様にして合成することができる。

【0048】

すなわち、請求項1に記載の式(I)で示されるアミノフェノキシアセタミド誘導体にあっては、化合物(II)とエステル誘導体(III)との反応により化合物(IV)を得た後、加水分解することによりカルボン酸化合物(V)が製造される。また、アミン誘導体(VI)と化合物(VII)との反応により化合物(VIII)へと導いた後、脱保護反応を行うことによりアミン誘導体(IX)が製造される。次いで、得られた化合物(V)と化合物(IX)とを縮合反応に付し、アミド化合物(X)へ誘導した後、脱保護反応を行うことにより、本発明の一つの目的化合物である、化合物(Ia)を得ることができる(工程1)。

【0049】

また、請求項2に記載の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体にあっては、上記工程1で得られたカルボン酸誘導体(V')と化合物(XI)とを縮合反応に付し、アミド化合物(XII)へ誘導した後、脱保護反応を行うことにより、化合物(Ib)を得ることができる(工程2)。

【0050】

一方、上記工程2で製造された化合物(Ib)を、さらに化合物(XIII)と反応させることにより、化合物(Ic)を得ることができる(工程3)。

【0051】

また同様に、上記工程2で製造された化合物(Ib)と化合物(XIV)との反応により、化合物(Id)を得ることができる(工程4)。

以下にこれらの各工程を、さらに詳細に説明する。

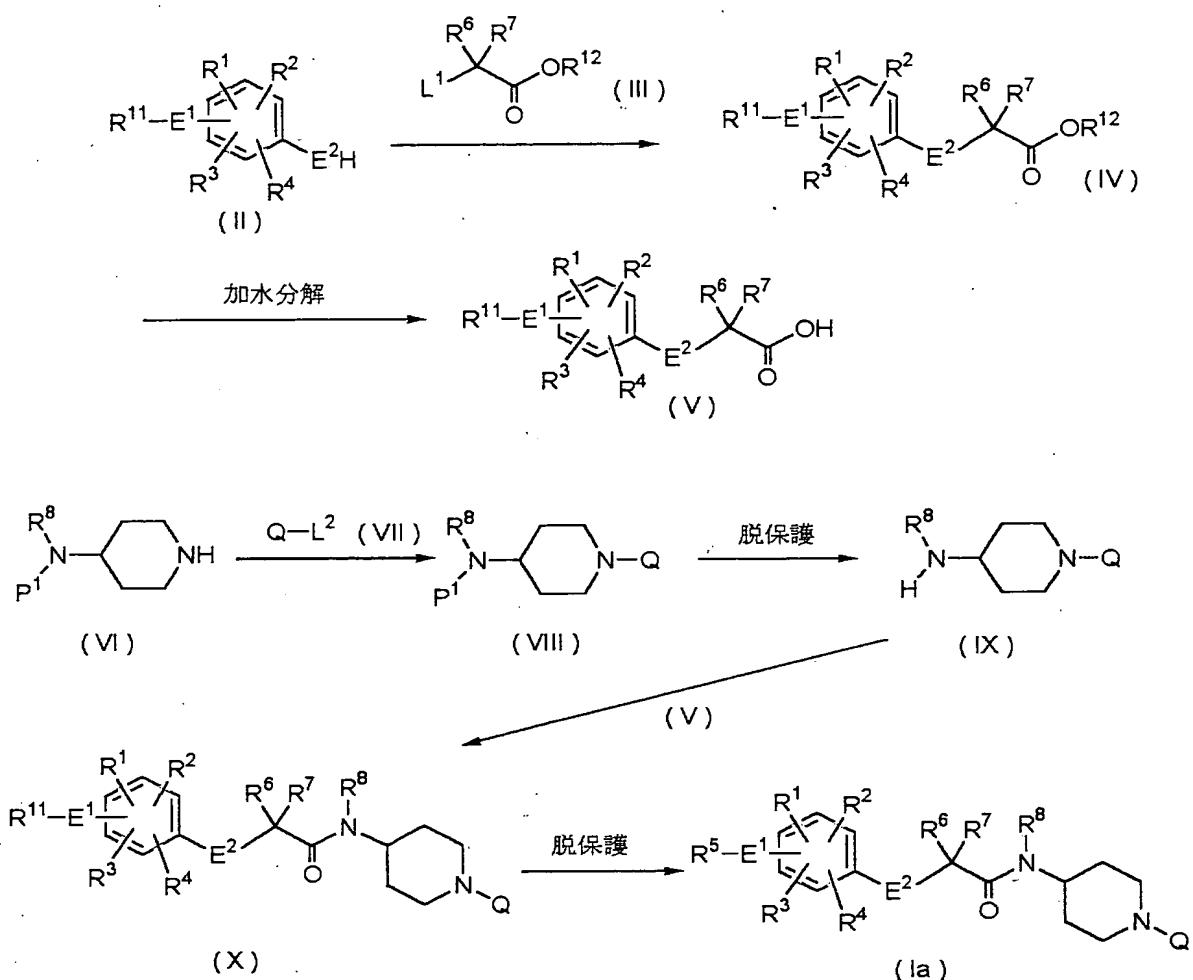
【0052】

工程1：

本工程は、公知の出発原料である(II)を出発化合物として、化合物(Ia)を下記の化学反応式に従い製造する工程である。

【0053】

【化3】



【0054】

(上記化学反応式中、 $\text{R}^1 \sim \text{R}^8$ 、 E^1 および E^2 は前記定義の通りであり、 Q は請求項1に記載の定義のとおりであり、 R^{11} は置換されていてもよいアルキル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、tert-ブロトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基を示し、 R^{12} は炭素数が1～5の分岐していてもよいアルキル基を示し、 L^1 はアミノ基、水酸基およびメルカプト基と容易に交換し得る脱離基を示し、 L^2 はアミノ基と容易に交換し得る脱離基およびホウ酸を示し、 P^1 はtert-ブロトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基を示す)

【0055】

すなわち、本工程は、その第1ステップとして、化合物（II）とエステル誘導体（III）とを縮合反応に付し、化合物（IV）へ誘導することにより実施される。

【0056】

当該反応は、化合物（II）をベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアルデヒド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、*t* e r t -ブチルアルコール、ジエチルエーテル、エチレングリコール等の反応に関与しない溶媒中、必要に応じて、トルエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基またはナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム*t* e r t -ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、-20～150℃、好ましくは0～100℃、1.0～1.5当量のエステル誘導体（III）と攪拌することにより実施される。

【0057】

本反応においては、必要に応じて、有機塩基および無機塩基を複数組み合わせて使用してもよく、また、ヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウムまたはヨウ化テトラブチルアンモニウム等を添加してもよい。

【0058】

なお、エステル誘導体（III）における置換基L¹は、アミノ基、水酸基またはチオール基と容易に交換する脱離基であり、具体的には、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子；メタンスルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基；*p*-トルエンスルホニルオキシ基、3-ニトロベンゼンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等を例示することができる。

【0059】

本反応に使用される化合物（II）および（III）としては、市販または公

知の化合物を用いることができるか、あるいは公知の方法により容易に合成して得る化合物を用いることができる。

【0060】

このような化合物(I I)の具体的な例示としては、例えば、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-フェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノール、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノール、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 5-トリメチルフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ-3, 5, 6-トリメチルフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-クロロ-3, 5, 6-トリメチルフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 6-ジメチルフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 5-ジメチルフェノール、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 6-ジメチルフェノール、5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メトキシフェノール、5-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-クロロ-2-メトキシフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 6-ジクロロフェノール、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 4, 6-テトラメチルアニリン、4-メトキシ-2-メチルアニリン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 5-ジメチルアニリン、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジメチルアニリン、3-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 4, 6-トリメチルアニリン、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジメチルアニリン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 5-ジクロロアニリン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 6-ジクロロアニリン、2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4, 5-ジクロロアニリン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-メトキシ-5-メチルアニリン、4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 5-ジメトキシアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ)フェノール、4-(ベンジル

オキシカルボニルアミノ) - 2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノール、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノール、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 3, 5-トリメチルフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-クロロ-3, 5, 6-トリメチルフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 3, 6-トリメチルフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 3-ジメチルフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 5-ジメチルフェノール、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4, 6-ジメチルフェノール、5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-メトキシフェノール、5-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4-クロロ-2-メトキシフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 6-ジクロロフェノール、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 3, 4, 6-テトラメチルアニリン、4-メトキシ-2-メチルアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 5-ジメチルアニリン、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4, 5-ジメチルアニリン、3-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 4, 6-トリメチルアニリン、2-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 4, 5-ジメチルアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 5-ジクロロアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 6-ジクロロアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2-メトキシ-5-メチルアニリン、4-(ベンジルオキシカルボニルアミノ) - 2, 5-ジメトキシアニリン等を例示することができる。

【0061】

また、エステル誘導体 (I I I) としては、例えば、プロモ酢酸エチル、2-プロモプロピオン酸エチル、2-ブロモ-2-メチルプロピオン酸エチル等を例示することができる。

【0062】

次いで、上記により製造された化合物 (I V) を、常法に従い加水分解するこ

とによりカルボン酸（V）へ誘導する。

【0063】

また、上記により得られたカルボン酸（V）との縮合反応に使用される化合物（IX）は、以下の様にして製造することができる。

【0064】

すなわち、まずアミン誘導体（VI）と化合物（VII）とを縮合反応に付し、化合物（VIII）へと誘導することにより実施される。

【0065】

当該反応は、化合物（VI）をベンゼン、トルエン、キシレン、ジエチルアミン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメチルホルムアルデヒド、ジメチルスルホキシド、塩化メチレン、クロロホルム、メタノール、エタノール、プロパン-2-オール、ブタノール等の反応に関与しない溶媒中で、必要に応じて、トリエチルアミン、ジイソプロピルアミン等の有機塩基あるいは水素化ナトリウム、水素化カリウム、ナトリウム *tert*-ブトキシド、カリウム *tert*-ブトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸セシウム等の無機塩基の存在下、室温～180°Cで、化合物（VII）と攪拌することにより実施される。

【0066】

あるいは、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム、ジアセトキシバラジウム、塩化パラジウム等のパラジウム触媒と、トリ-*n*-ブチルホスфин、トリ-*tert*-ブチルホスфин、トリ-ο-トリルホスфин、BINA P等のホスфин配位子の存在下、ベンゼン、トルエン、キシレン、テトラヒドロフラン等の反応に関与しない溶媒中で、ナトリウム *tert*-ブトキシド、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物（VI）と化合物（VII）を、50°C～150°Cで攪拌することにより実施される。

【0067】

さらに、化合物（VII）においてL²がホウ酸を示す場合、化合物（VI）を塩化メチレン、クロロホルム等の反応に関与しない溶媒中で、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、1.0～2.0等量の酢酸銅（CuOAc₂）を

用いて、室温～100℃で、化合物（VII）と攪拌することにより実施される
[D. M. T. Chan et al., T. L., 39, 2933 (1998)]。

【0068】

なお、化合物（VII）との縮合反応に使用する化合物（VI）としては、適当な公知化合物 [R. H. Mach et al., J. Med. Chem., 36, 3707 (1993)] を用いるか、あるいは、R. A. Stokbroekxらの方法 (EP 0184257 A1) に従って合成した化合物を用いることができる。

【0069】

次いで、かくして製造された化合物（VII）の窒素原子上の保護基を脱保護することにより、アミン誘導体（IX）が製造される。

【0070】

当該脱保護反応は、窒素原子上の保護基の種類により、種々の方法を採用することができる。例えば、化合物（VII）をベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素、水、メタノール、エタノール等の反応に関与しない溶媒中、酢酸、トリフルオロ酢酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、硫酸、硝酸等の酸で処理することにより実施される。

【0071】

あるいは、化合物（VII）をメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、酢酸エチル、酢酸等の反応に関与しない溶媒中で、触媒量のパラジウム炭素、水酸化パラジウム、白金、酸化白金等の存在下に、常圧～5気圧程度で水素添加することにより行うことができる。

【0072】

次いで、上記により製造されたカルボン酸（V）と化合物（IX）とをアミド縮合することにより、アミド体（X）へ誘導される。

【0073】

当該アミド化反応の条件としては、「コンペンドィウム フォア オーガニックシンセシス (Compendium for Organic Synthesis)」(Wiley - Interscience : A Division of John Wiley & Sons 社) などに記載の多様な方法を利用するこ

とができる。

【0074】

例えば、カルボン酸誘導体（V）を、必要に応じて有機または無機塩基の存在下に、ジエチルリン酸シアニド（DEPC）、ジフェニルリン酸アジド（DPPA）、ジシクロヘキシルカルボジイミド（DCC）、1-エチル-3-（ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド塩酸塩、2-ヨード-1-メチルピリジニウムヨージド等で処理する方法、あるいは化合物（V）を常法により酸ハロゲン化物、対称酸無水物、混合酸無水物等の活性エステル体とした後、化合物（IX）と縮合することによりアミド化合物（X）へ誘導することができる。

【0075】

次いで、かくして製造されたアミド化合物（X）の窒素原子上の保護基を、上記に記載のと同様の方法で脱保護することにより、本発明の一つの目的化合物である、式（I a）で示されるアミノフェノキシアセタミド誘導体が製造される。

【0076】

なお、上記の工程1の各反応においては、各反応で製造された化合物は、精製すること無くそのまま次工程に用いることもできるが、必要に応じて一般に用いられる精製方法、例えば再結晶やカラムクロマトグラフィーなどにより精製してから利用してもよい。

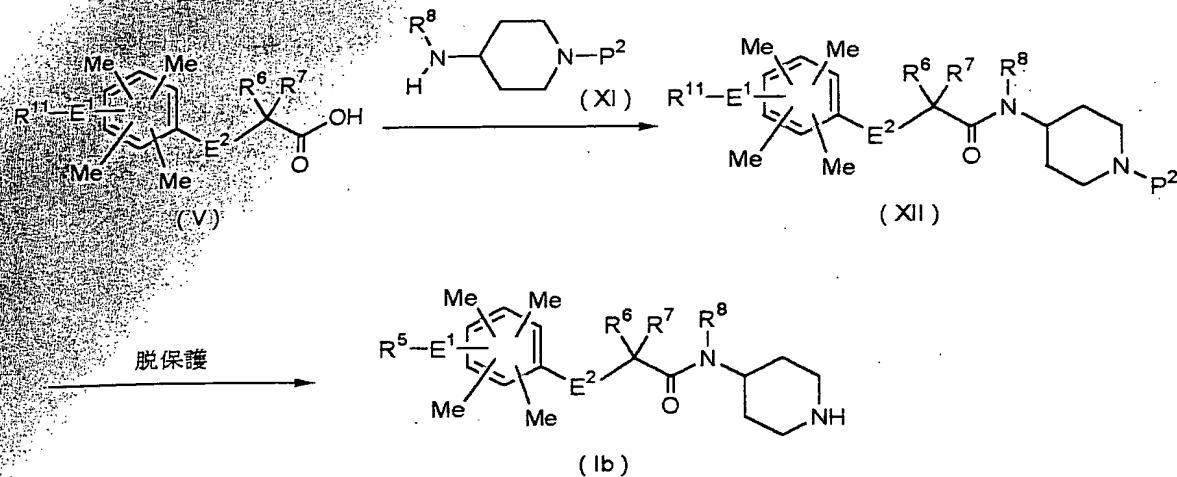
【0077】

工程2：

本工程は、上記の工程1で得られた化合物（V'）[$R^1 \sim R^4 = メチル$ ； $E^1 = O$ ； $E^2 = -NR^9$ 、または $E^1 = -NR^{10}$ ； $E^2 = O$] を用い、化合物（I b）を下記の化学反応式に従い製造する工程である。

【0078】

【化4】



【0079】

(上記化学反応式中、R⁵～R⁸およびR¹¹は前記定義の通りであり、E¹およびE²は請求項2に記載の定義のとおりであり、P²はtert-ブトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基、ベンジル基、トリフルオロアセチル基を示す)

【0080】

すなわち本工程2は、カルボン酸(V') [R¹～R⁴=メチル；E¹=O；E²=-NR⁹、またはE¹=-NR¹⁰；E²=O] と化合物(XI)とを縮合反応に付し、アミド化合物(XII)へ誘導した後、脱保護反応を行うことにより、アミノフェノキシアセタミド誘導体(Ib)を製造する工程である。

なお、本工程の各反応においては、工程1と同様にして、実施することができる。

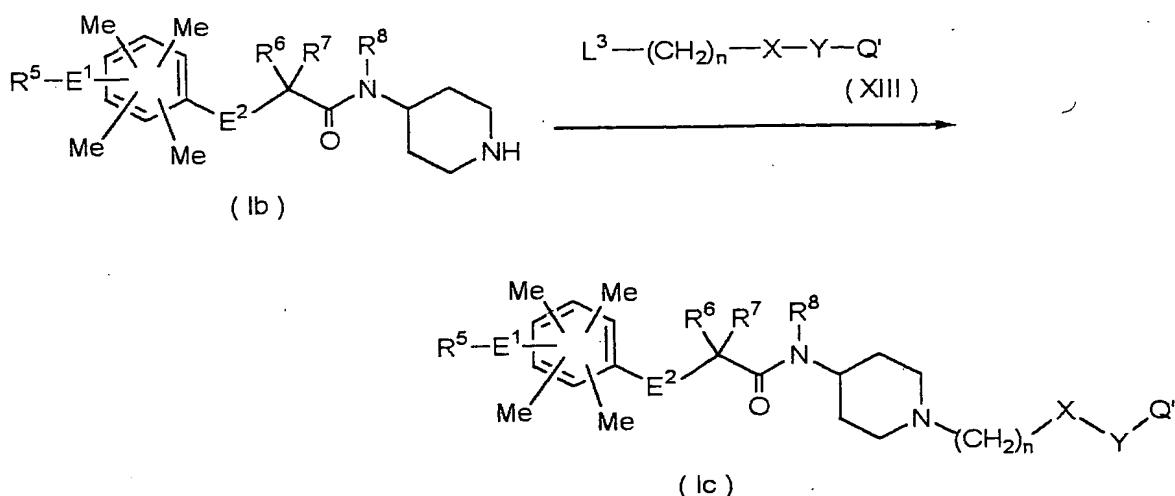
【0081】

工程3：

本工程は、上記の工程2で得られた化合物(Ib)を用い、この化合物に更に化合物(XIII)を反応させることにより、本発明の別の目的化合物である、式(Ic)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体へ誘導する工程である

【0082】

【化5】



【0083】

(上記化学反応式中、R⁵～R⁸は前記定義の通りであり、n、X、Y、Q'、E¹およびE²は請求項2に記載の定義のとおりである)

【0084】

すなわち本工程3は、上記の工程2で製造された化合物(Ib)に、化合物(XIII)を反応させ、本発明の別の目的化合物である式(Ic)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体へ誘導する工程である。

【0085】

本工程は、具体的には、化合物(Ib)をベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、アセトン、エーテル、塩化メチレン、クロロホルム、四塩化炭素等の反応に関与しない溶媒中で、トルエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基またはナトリウム、水素化ナトリウム、カリウム、水素化カリウム、ナトリウムエトキシド、ナトリウムtert-ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、フッ化セシウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム等の無機塩基の存在下、-50℃～120℃、好ましくは-20℃～80℃程度の温度条件下で、1.0～1.5当量の化合物(XIII)と反応させることにより実施することができる。

【0086】

なお、本反応においては、必要に応じてヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム、ヨウ化テトラブチルアンモニウム等を添加してもよい。

[0087]

化合物(XIII)における置換基 L^3 は、アミノ基と容易に交換する脱離基であり、例えば、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子等のハロゲン原子、メタヌルホニルオキシ基のようなアルキルスルホニルオキシ基、またはp-トルエンスルホニルオキシ基のようなアリールスルホニルオキシ基等を例示することができる。

[0088]

かくして、本工程3により、本発明の別の目的化合物である、式(Ic)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体を収率良く製造することができる。

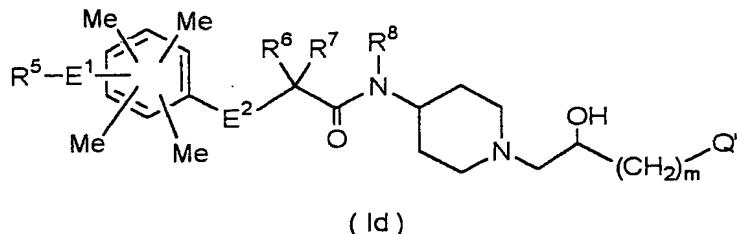
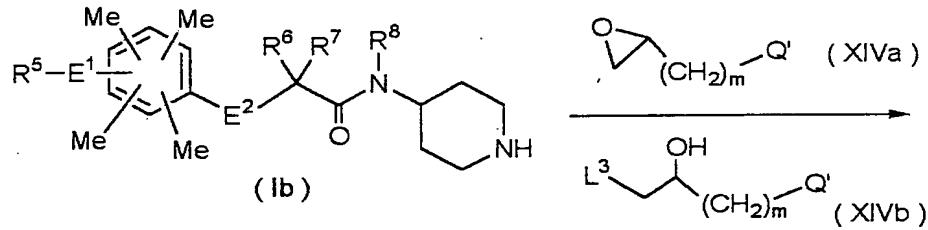
[0089]

工程 4 :

本工程4は、前記の工程2で製造された化合物(Ib)を用い、この化合物に更に化合物(XIVa)または(XIVb)を反応させることにより、本発明のさらに別の目的化合物である、式(Id)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体へ誘導する工程である。

【0090】

【化 6】



[0091]

(上記化学反応式中、 $R^5 \sim R^8$ および L^3 は前記定義の通りであり、 Q' 、 E^1 および E^2 は請求項2に記載の定義のとおりであり、 m は0～3の整数を示す)

【0092】

本工程は、具体的には、上記の工程2で製造された化合物(Ib)と、式(XIVa)または(XIVb)で表される化合物を反応させることにより実施される。例えば、化合物(Ib)をベンゼン、トルエン、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、メタノール、エタノール、イソプロピルアルコール、tert-ブチルアルコール、エチレングリコール等の反応に関与しない溶媒中、室温～200℃程度、好ましくは50～150℃程度の温度条件下に、0.9～1.5当量の化合物(XIVa)または(XIVb)と、1～24時間反応させることにより実施することができる。

【0093】

なお、当該反応に使用する化合物(XIVa)としては、例えば、エピブロモヒドリン、エピクロロヒドリン、(R)-エピクロロヒドリン、(S)-エピクロロヒドリン等を挙げることができ、また化合物(XIVb)としては、グリシジルトシレート、(R)-グリシジルトシレート、(S)-グリシジルトシレート、(R)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネート、(S)-グリシジル3-ニトロベンゼンスルホネート、(R)-グリシジル4-ニトロベンゾエート、(S)-グリシジル4-ニトロベンゾエート、グリシジルトリメチルアンモニウムクロリド等を例示することができる。

【0094】

かくして、本工程4により、本発明の別の目的化合物である、式(Id)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体を収率良く製造することができる。

【0095】

なお、以上の各工程により製造された本発明の式(I)で示されるアミノフェノキシアセタミド誘導体は、有機化学上凡用されている各種精製方法、例えば、再結晶やカラムクロマトグラフィーなどにより、容易に分離、精製することができる。

【0096】

かかる工程により、容易に製造される、式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体の具体的な例としては、例えば、以下に示す様な化合物を挙げることができる。

【0097】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-アセチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-(モルホリニル)エチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル]アセタミド;

【0098】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-

-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-メチルフェノキシ]-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-メチルアセタミド; 3-{4-[2-(4-アミノ-4-ピペリジニル)-N-メチルアセタミド; 3-{4-[2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)アセチル](メチル)アミノ]ピ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-2-フェニルプロパン酸; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テペリジノ)-2-フェニルプロパン酸; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]アセタミド;

【0099】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(

4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- {
 1- [2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル] -4-ピペリジニル} アセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1- (2-ハイドロキシ-3-フェノキシ) プロピル-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- (1- {2-オキソ-2- [(1-フェニルシクロプロピル) アミノ] エチル} -4-ピペリジニル) アセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (フェニル) -4-ピペリジニル] アセタミド;

【0100】

2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1- (ベンズイミダゾール-2-イル) -4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (2-ピリジニル) -4-ピペリジニル] アセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (2-ピリミジニル) -4-ピペリジニル] アセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (シクロプロピルメチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (シクロヘキシルメチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1-ブチル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1-アセチル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- {1- [2- (モルホリニル) エチル] -4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-ハイドロキシエチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロ

パナミド；

【0101】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；3-{4-[2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)プロパンオイル](メチル)アミノ}-1-ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸；

【0102】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペ

リジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0103】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-{2-オキソ-2-[1-(フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-

(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド;

【0104】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ブチル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-アセチル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-[2-(モルホリニル)エチル]-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシエチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0105】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 3-{4-[2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノイル](メチル)アミノ}-1-ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド;

【0106】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-{1-[2-(2-フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-{1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)

-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-オキソ-2-[1-(フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド;

【0107】

2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ビリジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-アセチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセ

タミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(モルホリニル)エチル]-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド；

【0108】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド；、2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド；3-{4-[2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)アセチル](メチル)アミノ]ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル]アセタミド；2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド；

【0109】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェニキシエチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド;

【0110】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(1-{2-オキソ-2-[{(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}-4-ピペリジニル)アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]

] -N-メチルアセタミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-（ベンズイミダゾール-2-イル）-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-（2-ピリジニル）-4-ピペリジニル] アセタミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-（2-ピリミジニル）-4-ピペリジニル] アセタミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-（シクロプロピルメチル）-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-（シクロヘキシルメチル）-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-ブチル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-アセチル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；

【0111】

2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-[2-（モルホリニル）エチル]-4-ピペリジニル] プロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-（2-ハイドロキシエチル）-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-（4-ピリジニルメチル）-4-ピペリジニル] プロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-（2, 3, 4-トリメトキシベンジル）-4-ピペリジニル] プロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ）-N-メチル-N-[1-（フェニルスルホニル）-4-ピペリジニル] プロパナミド；2-（2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラ

メチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (2-ナフチルメチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (2-キノリルメチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (フェナシル) -4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0112】

2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 3- {4- [[2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) プロパノイル] (メチル) アミノ] -1-ピペリジノ} -2-フェニルプロパン酸; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (1-フェニルシクロプロピル) メチル-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (フェニルアセチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (2-チエニルアセチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (3-フェニルプロピル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (シンナミル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- {1- [(2-フェニルシクロプロピル) メチル] -4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- {1- [2- (フェニルスルホニル) エチル] -4-ピペリジニル} プロパナミド;

【0113】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-オキソ-2-[1-(フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド;

【0114】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-アセチル-4-

ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-[2-(モルホリニル)エチル] -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシエチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル) -4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0115】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルスルホニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ナフチルメチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-キノリルメチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(フェナシル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 3-{4-[2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -2-メチルプロパノイル] (メチル) アミノ]-1-ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル) メチル-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-

テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド;

【0116】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-{1-[2-(2-フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-{1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-{1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-(1-{2-オキソ-2-[1-(フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}-4-ピペリジニル)プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド;

【0117】

2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ブチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-アセチル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-[2-(モルホリニル)エチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド;

【0118】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-

4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 3-{4-[2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)アセチル](メチル)アミノ}ピペリジノ)-2-フェニルプロパン酸;

【0119】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル} アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル} アセタ

ミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]アセタミド;

【0120】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(1-{2-オキソ-2-[{(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}-4-ピペリジニル)アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ピリジニル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル]アセタミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(シクロプロピルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド;

【0121】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-ブ

チル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-アセチル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-[2-(モルホリニル)エチル]-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-(2-ハイドロキシエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンジル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-ベンゾイル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(4-ピリジニルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0122】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 3-{4-[2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) プロパンイル] (メチル)アミノ]-1-ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル] プロパナミ

ド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド；

【0123】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-{1-[2-(フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル}プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(1-[2-(メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル)プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(1-{2-オキソ-2-[1-(フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル}-4-ピペリジニル)プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-[1-(フェニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド；2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-

1 - (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (ベンズイミダゾール-2-イル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド;

【0124】

2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (2-ピペリジニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (2-ピリミジニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (シクロプロピルメチル) -4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (シクロヘキシルメチル) -4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - ブチル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド (275)、2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - アセチル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- {1 - [2 - (モルホリニル) エチル] -4-ピペリジニル} プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- [1 - (2-ハイドロキシエチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - ベンジル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - ベンゾイル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド;

【0125】

2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- [1 - (4-ピリジニルメチル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジ

メチル-N-[1-(2, 3, 4-トリメトキシベンジル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルスルホニル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ナフチルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-キノリルメチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェナシル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 3-{4-[2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-2-メチルプロパノイル](メチル)アミノ}-1-ピペリジノ}-2-フェニルプロパン酸; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(1-フェニルシクロプロピル)メチル-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-ハイドロキシ-1-メチル-2-フェニルエチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド;

【0126】

2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(フェニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(2-チエニルアセチル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N-[1-(3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル]プロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(シンナミル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2-(3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-

N- {1- [(2-フェニルシクロプロピル)メチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- {1- [2- (フェニルスルホニル)エチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (2-フェノキシエチル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (3-オキソ-3-フェニルプロピル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- {1- [2- (メチルアニリノ)-2-オキソエチル]-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (2-ハイドロキシ-3-フェノキシ)プロピル]-4-ピペリジニル] プロパナミド;

【0127】

2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- {1- (2-オキソ-2- [(1-フェニルシクロプロピル)アミノ]エチル)-4-ピペリジニル} プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (フェニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N- [1- (1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N- [1- (ベンズイミダゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N, 2-ジメチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (2-ピリジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N, 2-ジメチル-N- [1- (2-ピリミジニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルプロパナミド; 2- (4-ア

ミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド;

[0128]

2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (4-フェノキシフェニル)-4-ピペリジニル] アセタミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1- (4-フェノキシフェニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- [1- (4-フェノキシフェニル)-4-ピペリジニル] プロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2- (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1- (1, 1'-ビフェニル)-4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド;

【0129】

2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] アセタミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (3-アミノ-2, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (2-アニリノ-2-オキソエチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (2-アニリノ-2-オキソエチル) -4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (2-アニリノ-2-オキソエチル) -4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (1, 1' -ビフェニル) -4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルアセタミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (1, 1' -ビフェニル) -4-イル-4-ピペリジニル] -N-メチルプロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N- [1 - (1, 1' -ビフェニル) -4-イル-4-ピペリジニル] -N, 2-ジメチルプロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] アセタミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N-メチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド; 2 - (2-アミノ-3, 4, 5, 6-テトラメチルフェノキシ) -N, 2-ジメチル-N- [1 - (4-フェノキシフェニル) -4-ピペリジニル] プロパナミド。

【0130】

また、本発明の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体に含まれる個々の異性体は、通常の方法、例えば再結晶法、カラムクロマトグラフィー

、薄層クロマトグラフィー、高速液体クロマトグラフィー、あるいは光学活性試薬を用いた同様の方法により分割することが可能である。

【0131】

本発明が提供する式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体は、遊離化合物のまま、あるいは適当な薬学的に許容される塩として用いることができる。その様な薬学的に許容される塩は、例えば、式(I)の化合物を、適当な有機溶媒(例えばエーテル、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、ベンゼン、トルエン、メタノール、イソプロピルアルコール、エタノール等に溶解させて、無機酸または有機酸と処理することにより相当する塩を得ることができる。

【0132】

そのような無機酸としては、塩酸、硫酸、硝酸、リン酸、過ヨウ素酸等を挙げることができ、また有機酸としては、ギ酸、酢酸、酪酸、シュウ酸、マロン酸、ブロピオン酸、酪酸、吉草酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、リンゴ酸、安息香酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸等を挙げることができる。

【0133】

本発明が提供する式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体、またはその薬学的に許容される塩は、低毒性でありそれ自体単独で使用してもよいが、所望により他の通常の薬学的に許容される公知慣用の担体と共に、脳内の機能性および器質性障害に由来する症状の改善、治療を目的とする製剤に調製することができる。

【0134】

そのような製剤としては、例えば、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩である有効成分を単独、または慣用の賦形剤と共にカプセル剤、錠剤、注射剤等の適宜な剤形として、経口的または非経口的に投与することができる。具体的には、例えば、カプセル剤は、粉末状の式(I)の化合物またはその塩を乳糖、澱粉またはその誘導体、セルロース誘導体等の賦形剤と混合してゼラチンカプセルに充填し調製することができる。

【0135】

また、錠剤は、上記賦形剤の他に、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アルギン酸、アラビアゴム等の結合剤と水を加えて練合し、必要により顆粒とした後、さらにタルク、ステアリン酸等の潤滑剤を添加して、通常の圧縮打錠機を用いて錠剤に調製することができる。

【0136】

さらに、注射による非経口投与に際しては、式(I)の化合物またはその塩を溶解補助剤と共に滅菌蒸留水または滅菌生理食塩水に溶解し、アンプルに封入して注射用製剤とする。必要により安定化剤、緩衝物質等を含有させてもよい。これらの非経口投与製剤は、静脈内投与、あるいは点滴静注により投与することができる。

【0137】

本発明が提供する、各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体の自己リン酸化を介した、カルシウム結合蛋白質であるカルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用を有する化合物を用いる、脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善、または治療剤としての投与量は、種々の要因、例えば治療すべき患者の症状、重症度、年齢、合併症の有無等によって一概には限定できない。

【0138】

また、投与経路、剤形、投与回数等によっても異なるものであるが、一般的には、経口投与の場合は、有効成分として、通常、0.1~1000mg/日/人、好ましくは1~500mg/日/人の範囲内、また、非経口投与の場合は、経口投与の場合における投与量の約1/100~1/2量程度の範囲内で適宜選別し、投与することができる。なお、これらの投与量は、患者の年齢、症状等により適宜増減することが可能であることは勿論である。

【0139】

【実施例】

以下、実施例に基づいて、本発明を更に具体的に説明するが、本発明の範囲をこれらの実施例に限定するものではないことはいうまでもない。

なお、以下の実施例に用いる化合物番号は、後記する表中の化合物番号と同じである。

【0140】

実施例1：2-[4-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(4-ピペリジニル)アセタミド(1)の合成

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラメチルフェノキシ]酢酸(457mg)、1-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-メチルアミノピペリジン(363mg)、25%プロパンホスホニッケートアンソード・アシハイドライド酢酸溶液(2.16g)、およびトリエチルアミン(985μl)の混合物を塩化メチレン溶液(5ml)中、室温で一晩攪拌した。反応終了後、反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、塩化メチレンにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得た。この残渣を塩化メチレン(8ml)に溶解させ、冰冷下、トリフルオロ酢酸(2ml)を加え、室温で1時間攪拌した。溶媒を留去して得られた残渣をアミンーコーティッド シリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア化学(株)：DM1020)(塩化メチレン：メタノール=30:1)にて精製することにより、標題化合物(1)を収率42%(192mg)で得た。

【0141】

実施例2：2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルアニリノ)-N-[1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド(2)の合成

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 5, 6-テトラメチルアニリノ]酢酸と、1-(1, 3-ベンゾチアゾール-2-イル)-4-メチルアミノピペリジンより、実施例1と同様にして製造した。

【0142】

実施例3：2-(4-アミノ-2, 3, 5, 6-テトラメチルアニリノ)-N-[1-(4-フルオロフェニル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド(3)の合成

2-[4-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2, 3, 5, 6-テト

ラメチルアニリノ】酢酸と、1-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノピペリジンより、実施例1と同様にして製造した。

【0143】

実施例4：2-(4-アミノ-2,3,5,6-テトラメチルフェノキシ)-N-メチル-N-(1-フェネチル-4-ピペリジニル)アセタミド(4)の合成

実施例1で合成した化合物(1)(99mg)と、臭化フェネチル(42.3μl)のアセトニトリル(2ml)溶液にトリエチルアミン(65μl)を添加し、60℃で5時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を添加し、酢酸エチルにて抽出した。抽出液を飽和食塩水にて洗浄、乾燥、濾過後、減圧濃縮して残渣を得、アミンコーティッドシリカゲルクロマトグラフィー(富士シリシア化学(株)：DM1020)(塩化メチレン：エーテル=1:1)にて精製することにより、標題化合物(4)を収率65%(86mg)で得た。

【0144】

実施例5：2-(4-アミノ-2,3,5,6-テトラメチルフェノキシ)-N-[1-(2-アニリノ-2-オキソエチル)-4-ピペリジニル]-N-メチルアセタミド(5)の合成

実施例1で合成した化合物(1)と、N-フェニル-2-ブロモアセタミドより、実施例4と同様にして製造した。

【0145】

これらの実施例で製造された各化合物の物性データを表1に示す。

【0146】

【表1】

No.	Chemical Structure	Properties	IR (KBr) cm ⁻¹	¹ H-NMR (CDCl ₃)
1		白色粉末状物質 (CHCl ₃) 2950, 2399, 1734, 1652, 1558, 1472, 1418, 1319, 1083	1.53–1.85(4H, m), 2.08(3H, s), 2.09(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.63(1H, m), 2.76(1H, m), 2.88&2.92(3H, each s), 3.15(2H, m), 3.48(2H, brs), 3.73&4.63(1H, each m), 4.31&4.36(2H, each s)	
2		白色粉末状結晶 (2塩酸塩) (2塩酸塩) (エーテル/メタノール) 190–194°C	3424, 2929, 1624, 1540, 1468, 1412, 1262, 1126, 1095, 1018, 762	(2塩酸塩), DMSO 1.65–1.87(4H, m), 2.17(6H, s), 2.22(3H, s), 2.24(3H, s), 2.77 & 2.80 (3H, each s), 3.30 (2H, m), 3.96 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.59 (1H, m), 7.10 (1H, dd), 7.30 (1H, dd), 7.47 (1H, d), 7.78 (1H, d)
3		淡黃色泡狀物質 (2塩酸塩) (エーテル/メタノール) 231–235°C	3420, 1651, 1511, 1451, 1407, 1237, 1166, 1101, 1012, 844	1.67–2.04(4H, m), 2.13 (6H, s), 2.29 (6H, s), 2.65 & 2.82 (2H, each m), 2.77 & 2.92 (3H, each s), 3.46 (2H, m), 3.61 & 3.66 (2H, each s), 4.70 (1H, m), 6.88–6.98 (4H, m)
4		白色粉末状結晶 (2塩酸塩) (エーテル/メタノール) 261–263°C	3432, 2926, 2345, 1646, 1534, 1478, 1455, 1304, 1248, 1098	1.56–2.29(6H, m), 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.61(2H, m), 2.75–2.85(2H, m), 2.88&2.92(3H, each s), 3.09(2H, m), 3.47(2H, brs), 3.69&4.58(1H, each m), 4.32&4.35(2H, each s), 7.20(3H, m), 7.24–7.33(2H, m)
5		白色粉末状結晶 (2塩酸塩) (エーテル/メタノール) 196–200°C	3425, 2950, 1692, 1636, 1556, 1498, 1447, 1314, 1248, 1097	1.68–2.04(4H, m), 2.09(6H, s), 2.23(6H, s), 2.29–2.55(2H, m), 2.94&2.96(3H, each s), 3.00(2H, m), 3.14&3.16(2H, each s), 3.49(2H, brs), 3.81&4.57(1H, each m), 4.33&4.36(2H, each s), 7.12(1H, m), 7.35(2H, m), 7.57(2H, d), 8.96&9.06(1H, each brs)

【0147】

本発明の式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体について、以下の試験により評価を行なった。

【0148】

試験(1)：グルタミン酸細胞死に対する候補化合物の事前および同時投与による細胞保護作用の評価試験

試験(2)：各種生理活性物質受容体阻害剤およびMTAによる拮抗試験

試験(3)：カルビンディンD28Kdの產生増強作用の評価試験

試験(4)：antisense oligonucleotideによる細胞保護阻害作用の確認試験

試験(5)：脳浮腫抑制作用に関する評価試験

【0149】

これらの試験方法のうち、上記試験(1)、試験(2)、試験(3)、試験(4)からなる方法の全部、または(1)と(2)、(1)と(2)と(3)、(1)と(3)、(1)と(3)と(4)の方法を、それぞれ組み合わせて用いることにより、各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体の自己リン酸化を介した、カルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD28Kdの產生誘導に基づく神経細胞保護作用化合物を選別した。その具体的な試験方法を、以下に示す。

【0150】

試験例(1)：グルタミン酸細胞死に対する細胞保護作用の評価試験

M. P. Mattsonの方法 [M. P. Mattson, Brain Res. Rev., 13, 179, (1988)] に準じて、Wistar系胎生18日ラットの脳を摘出し、調整した大脳皮質細胞 4×10^5 cells/mlをポリ-L-リジンコート96-ウェル フラット ボトム プレート(住友ベークライト社製)に接種した(接種個数: 4×10^4 細胞/ウェル)。試験化合物は、事前投与の場合は、培養48時間後に1μMを添加し、障害惹起薬として1mMのグルタミン酸を培養72時間後に添加した。また、同時投与の場合は、試験化合物はグルタミン酸添加時に投与した。グルタミン酸添加12時間後にMTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2,5-ジフェニル)テトラゾリウム ブロミド]を添加し、6時間培養した。培養

終了後、各ウェルに $200\mu l$ のジメチルスルホキシドを添加して溶解し、Micro ELISA Readerを用いて主波長570nm、副波長650nmでMTTの還元量を比色定量した。

【0151】

試験化合物の効果は、細胞生存率(%)として下記の式より算出した。
すなわち、培養終了後のコントロールの細胞生存率を100%に換算して、化合物投与群の生存率を表示した。

$$\text{生存率(%)} = [(\text{化合物投与群}-\text{グルタミン酸対照群}) \div (\text{対称群}-\text{グルタミン酸対照群})] \times 100$$

【0152】

試験例(2)：各種生理活性物質受容体阻害剤およびMTAによる拮抗試験

FGF、NT-3、NT-4/5、BDNF、IGF-I/II、NGF、PDGF、エストロゲンのそれぞれの受容体に対する中和抗体および阻害剤による拮抗試験により、試験化合物の神経細胞保護作用が各種生理活性物質の受容体の活性化によるものかどうかを検討する。また、5-Deoxy-5-Methylthioadenosine(MTA)は、生細胞ではFGF受容体の自己リン酸化を特異的に阻害する薬物である[P. A. Maher, J. Biol. Chem., 268, 4244 (1993)]が、MTAによる拮抗試験により、試験化合物の神経細胞保護作用が、FGF受容体のリン酸化を介した細胞情報伝達に依存しているか否かを検討する。

【0153】

各種受容体の阻害剤はそれぞれの至適濃度で、またMTAは使用直前に7.5mMに溶解した。試験例(1)の試験化合物添加30分前に0.75mMを添加し、グルタミン酸誘導神経細胞死に対する試験化合物の効果を、MTT法を用いて検討した。

以上の試験例(1)および(2)の結果を、まとめて表2に示した。

【0154】

【表2】

化合物番号	生存率 (%)	生存率 (%)
	(化合物1 μl)	(化合物1 μl & MTA処理)
2	95	20
3	124	19
4	54	25
5	76	32

【0155】

試験例(3)：カルビンディンD28Kdの產生増強作用の評価試験

M. P. Mattsonの方法 [M. P. Mattson, Brain Res. Rev., 13, 179, (1988)] に準じて、Wistar系胎生18日ラットの脳を摘出し、調製した大脳皮質細胞をポリーエーリジンコートした6wellプレート (Falcon社製) (3.5mm, sumilon) に接種 (5500細胞/mm²)、7日間培養した。化合物は培養5日後に添加し、培養7日後にホモジナイスク バッファー [20mM Tris-HCl (pH=7.4)、1mM EDTA、0.1mM フェニルメチルスルホニルフルオリド含有] にて蛋白質を抽出した。化合物の効果は、抗体としてポリクローナル 抗カルビンディンD28Kd (Swant社製) を用いてウエスタン・ブロット (Western blot) 解析法にて評価した。結果は、化合物無添加コントロールのカルビンディンD28Kd産生量を100として、表3に示した。

【0156】

【表3】

化合物番号	カルビンディンD28Kd産生量 (コントロールに対する%)
	(化合物1 μM)
4	122
コントロール	100

【0157】

試験例(4)：antisense oligonucleotideによる細胞保護阻害作用の確認試験

試験化合物の神経細胞保護作用には、FGF受容体のリン酸化を介した、細胞

情報伝達による保護タンパクの産生が必要であり、そのタンパクの一つとして、 Ca^{2+} buffering functionをもつカルビンディンD 28 K dがある。そこで試験化合物の保護作用に、カルビンディンD 28 K dが関与しているか否かを、antisense oligonucleotideを用いて検討した。Wistar系胎生18日ラットの脳を摘出し、調製した大脳皮質細胞 4×10^5 cells/m1を、ポリーエチレンテレフタレート96-ウェル フラット ボトム プレート（住友ベークライト社製）に接種した（接種個数： 4×10^4 細胞/ウェル）。培養2日目から8日目まで、24時間おきに、Neurobasal mediumと、antisense oligonucleotide 3種類をそれぞれ $5 \mu\text{M}$ ずつ添加した。試験化合物は、培養7日目に1および $10 \mu\text{M}$ を添加し、 $300 \mu\text{M}$ のグルタミン酸を培養8日目に添加した。グルタミン酸添加12時間後にMTTを添加し、6時間培養した。培養終了後、各ウェルに $200 \mu\text{l}$ のジメチルスルホキシドを添加して溶解し、Micro ELISA Readerを用いて主波長570 nm、副波長650 nmでMTTの還元量を比色定量した。

試験化合物の効果は、細胞生存率(%)として、試験例(1)に示した式より算出した。すなわち、培養終了後のコントロールの細胞生存率を100%に換算して、化合物投与群の生存率を表示した。

【0158】

なお、使用した3種類の antisense oligonucleotideは、以下の塩基配列を有するものである。

calbindin antisense 1 : 5-TGA CTG CAG GTG GGA TTC TGC-3

calbindin antisense 2 : 5-ACC GTC GAA ATG AAG CCA GA-3

calbindin antisense 3 : 5-CGT ATC ATC CAC GGT CTT GTT-3

【0159】

試験例3：脳浮腫抑制作用

scl: Wistar系ラット(8週齢)をNembutal(登録商標)50mg/kg(腹腔内投与)で麻酔し、脳固定台に固定した。Bregmaの右1.5mm/後方0.8mmの部分に滅菌した金属ネジ(長さ3.75mm/直徑1.0mm/ネジ頭長さ0.75mm)を埋め込みfront parietal

1 cortex組織を圧迫することにより障害を与えた。術後6日目に脳を取り出し、右大脳半球（障害側）を分取、湿重量を測定後、アルミホイル上に置き110℃で24時間乾燥させた。乾燥重量を測定し、水分含量を、[（湿重量－乾燥重量）／湿重量] × 100より算出した。化合物は手術直後に尾静脈より投与した。その結果を表4に示す。

【0160】

【表4】

化合物番号 (投与量)	脳浮腫抑制率 (%)
4 (3mg/kg)	24.9

【0161】

【発明の結果】

以上のように本発明は、各種生理活性物質の受容体の活性化、およびFGF受容体の自己リン酸化を介した、カルシウム結合蛋白質の一種であるカルビンディンD28Kdの産生を増強し、簡便な投与方法が可能となる低分子化合物である式(I)で表されるアミノフェノキシアセタミド誘導体を提供するものである。

【0162】

さらに、かかるカルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用化合物を選別する方法を提供するものであり、かかる化合物の投与により、生体内においてカルビンディンD28Kdの産生が増強されて、その結果、神経細胞保護作用を發揮し、脳内における各種の機能性及び器質性障害の改善または治療を行い得る点で、極めて医療上の価値が高いものである。

【図面の簡単な説明】

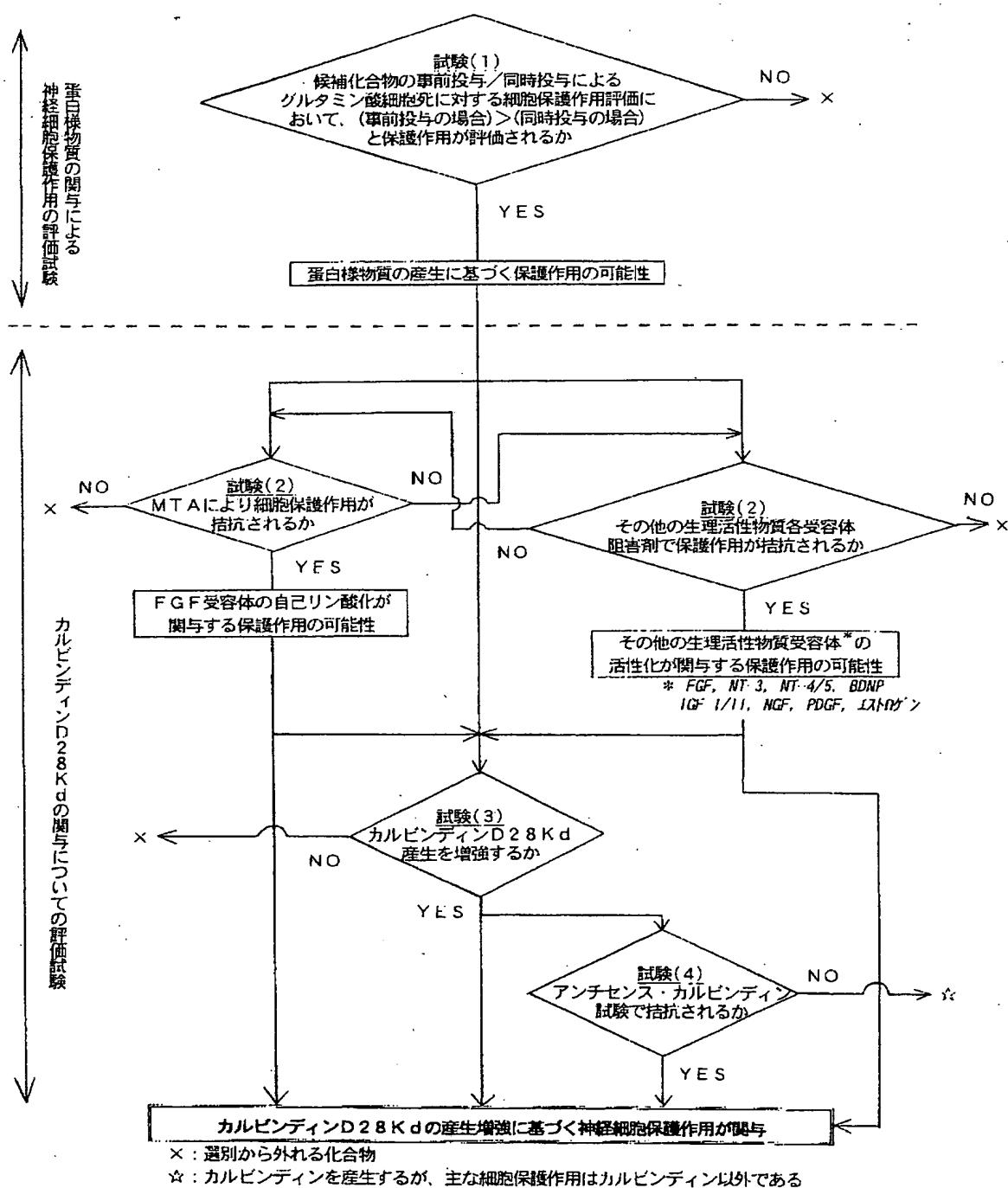
【図1】

本発明のカルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経保護作用化合物を選別する評価方法について、模式的に示したフローチャートである。

【書類名】 図面

【図1】

カルビンディンD28Kdの産生増強に基づく神経細胞保護作用化合物の選別方法



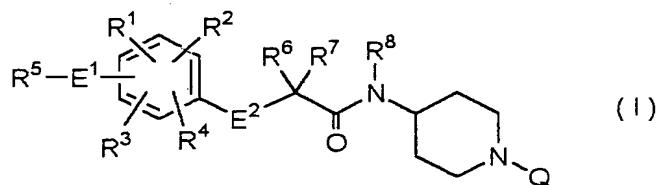
【書類名】要約書

【要約】

【課題】 FGF受容体のリン酸化を介し、カルシウム結合蛋白質カルビンディンD_{28Kd}を産生増強し、神経細胞保護活性を発現するアミノフェノキシアセタミド誘導体、およびかかるカルビンディンD_{28Kd}の産生増強に基づく神経細胞保護作用物質を選別する方法を提供する。当該化合物は、脳内の機能性および器質性障害に由来する諸症状の改善または治療に有効な化合物である。

【解決手段】 次式(I) :

【化1】



[式中、R¹～R⁸は、各々独立して、水素原子、ハロゲン原子、水酸基、アルゴキシ基、置換されていてもよいアルキル基、アラアルキル基等を示し、E¹、E²は酸素原子、硫黄原子等を示し、Qは基：-(CH₂)_n-X-Y-Q'（nは0から5の整数であり、X、Yは結合手、種々のアルキレン、アルケニレン基等を示し、Q'は置換されていてもよいフェニル、フェノキシ、ベンゾイル、ピリジル基等を示す。]

で表わされるアミノフェノキシアセタミド誘導体である。

【選択図】

図1

認定・付加情報

特許出願の番号 特願2000-112100
受付番号 50000468477
書類名 特許願
担当官 第三担当上席 0092
作成日 平成12年 4月17日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成12年 4月13日

次頁無

出願人履歴情報

識別番号 [000001904]

1. 変更年月日 1990年 8月13日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市北区堂島浜2丁目1番40号

氏 名 サントリー株式会社